

# FINE PARTICLES, METHOD AND DEVICE FOR PREPARATION THEREOF, AND AGENT FOR PARENTERAL INJECTION AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

**Patent number:** WO2004080586

**Publication date:** 2004-09-23

**Inventor:** KAWAKAMI TOMONORI (JP); HIRAMATSU MITSUO (JP); SATOZONO HIROSHI (JP); TAKAGI TOKIO (JP)

**Applicant:** HAMAMATSU PHOTONICS KK (JP); KAWAKAMI TOMONORI (JP); HIRAMATSU MITSUO (JP); SATOZONO HIROSHI (JP); TAKAGI TOKIO (JP)

**Classification:**

- **international:** A61K9/14; A61K31/573; B01J19/12; A61K9/14; A61K31/57; B01J19/12; (IPC1-7): B01J19/12; A61K9/08; A61K9/14; A61K31/573; C07J7/00

- **european:** A61K9/14; A61K31/573; B01J19/12B

**Application number:** WO2004JP02909 20040305

**Priority number(s):** JP20030062452 20030307; JP20030171051 20030616

**Also published as:**

EP1602404 (A1)

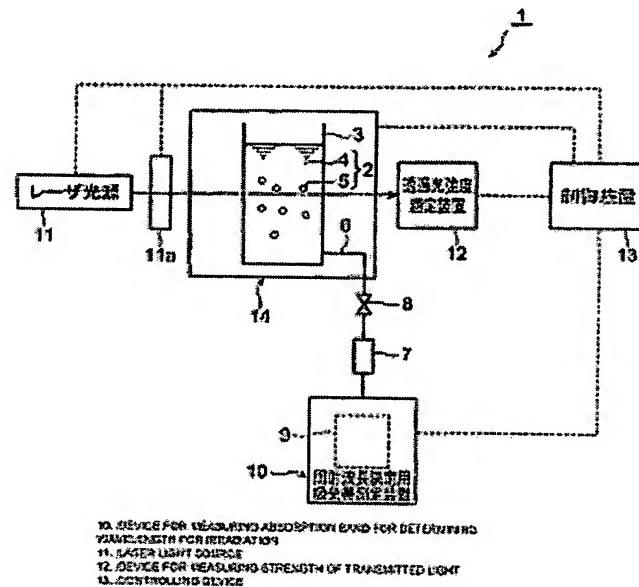
**Cited documents:**

JP2001113159  
JP4063203  
JP2003025299

[Report a data error here](#)

## Abstract of WO2004080586

A method for preparing fine particles of an organic compound (5) through the atomization of the organic compound (5) present in a fluid (2) to be treated, which comprises irradiating the fluid with a laser light which has a wavelength being longer than the absorption band of the organic compound (5) or being the same as an adsorption wave length of the solvent for the fluid; a device for practicing the method; fine particles prepared by the method; a liquid agent for parenteral injection comprising the fine particles; and a method for producing the liquid agent. The above method can be employed for preparing fine particles of an organic compound (5) while preventing a photochemical reaction of the organic compound present in a fluid (2) to a satisfactory degree.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年9月23日 (23.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/080586 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>:  
A61K 9/14, 9/08, 31/573, C07J 7/00

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 浜松ホトニクス株式会社 (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町1126番地の1 Shizuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002909

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2004年3月5日 (05.03.2004)

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 川上 友則 (KAWAKAMI, Tomonori) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 平松 光夫 (HIRAMATSU, Mitsuo) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 里園 浩 (SATOZONO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). 高木 登紀雄 (TAKAGI, Tokio) [JP/JP];

(25) 国際出願の言語: 日本語

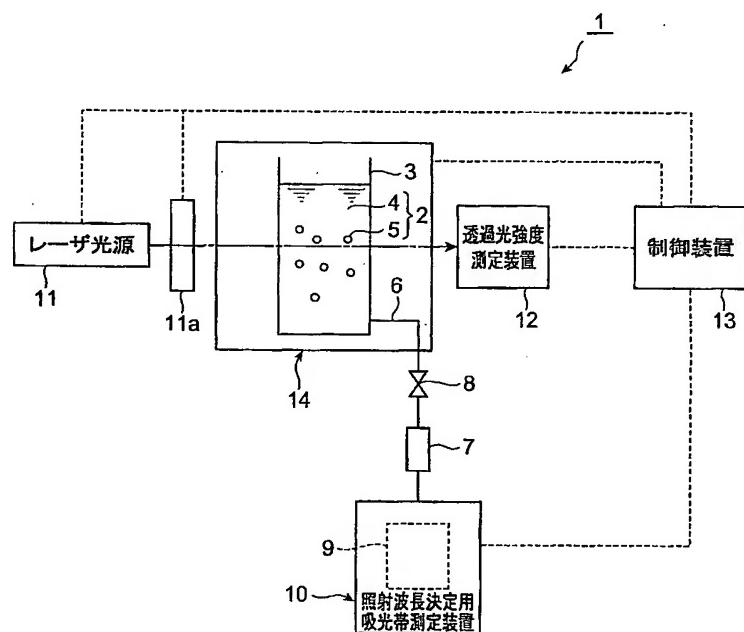
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-062452 2003年3月7日 (07.03.2003) JP  
特願2003-171051 2003年6月16日 (16.06.2003) JP

/続葉有

(54) Title: FINE PARTICLES, METHOD AND DEVICE FOR PREPARATION THEREOF, AND AGENT FOR PARENTERAL INJECTION AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 微粒子、その製造方法及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法



10..DEVICE FOR MEASURING ABSORPTION BAND FOR DETERMINING WAVELENGTH FOR IRRADIATION  
11..LASER LIGHT SOURCE  
12..DEVICE FOR MEASURING STRENGTH OF TRANSMITTED LIGHT  
13..CONTROLLING DEVICE

(57) Abstract: A method for preparing fine particles of an organic compound (5) through the atomization of the organic compound (5) present in a fluid (2) to be treated, which comprises irradiating the fluid with a laser light which has a wavelength being longer than the absorption band of the organic compound (5) or being the same as an adsorption wave length of the solvent for the fluid; a device for practicing the method; fine particles prepared by the method; a liquid agent for parenteral injection comprising the fine particles; and a method for producing the liquid agent. The above method can be employed for preparing fine particles of an organic compound (5) while preventing a photochemical reaction of the organic compound present in a fluid (2) to a satisfactory degree.

(57) 要約: 被処理液2中における有機化合物5を微粒子化して、その有機化合物5の微粒子を製造する方法において、有機化合物5の吸光帯より長い波長のレーザ光を被処理液2に照射し、有機化合物5を微粒子化して有機化合物5の微粒子を製造する。この製造方法

によれば、被処理液2中の有機

WO

/続葉有



〒4358558 静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜松木  
トニクス株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiaki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号 銀座  
ファーストビル 創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受  
領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

微粒子、その製造方法及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法

### 技術分野

【0001】 本発明は、微粒子、その製造方法及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法に係り、より詳細には、有機化合物の微粒子、その製造方法及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法に関する。

### 背景技術

【0002】 有機化合物の微粒子化は、極端な表面積の増大をもたらす。このため、微粒子とその周囲との反応性が高まり、かつ、物質固有の性質が出現しやすくなるという利点がある。また、粒子が難溶性・不溶性の物質である場合、その微粒子化により微粒子を溶媒中に擬似的に可溶化した状態（微粒子が溶媒中に懸濁している状態であるが、光散乱がないため擬似的に可溶化しているように見える状態）にすることもできる。

【0003】 このため、微粒子化の技術は、新しい物質の調製方法を提供できる可能性があり、幅広い分野での応用が期待される。

【0004】 このような微粒子化方法として、従来、特開2001-113159号公報に開示されるものがある。同公報には、レーザ光照射により有機化合物の微粒子を生成する方法が開示されている。この方法では、有機化合物として、無機物と有機物の中間の性質を持ち、分子構造が固くて丈夫な有機顔料や芳香族縮合多環化合物が微粒子化の対象とされている。そして、微粒子の生成に際し、有機化合物の吸光帯における波長の光を有機化合物に照射することにより微粒子の生成が図られている。

### 発明の開示

【0005】 上述した微粒子化の技術を用いれば、物質の新しい調製方法を提供できる可能性があり、幅広い分野での応用が期待される。例えば、創薬においては、合成された新規物質の水などの溶媒に対する溶解度が低い場合、その物質

の物理化学的研究やスクリーニングなどの探索ができず、あるいは、ADME試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）など、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究ができないこととなる。これに対して、有機化合物の微粒子化を行うことにより、様々な創薬候補物質の研究ができる可能性がある。

【0006】 しかしながら、前述した公報に記載の微粒子生成方法は、以下に示す課題を有していた。

【0007】 すなわち、上記方法では、分子構造の中に比較的弱い化学結合を含む有機化合物の場合、その吸光帯波長の光を照射することにより、微粒子を生成することはできるが、同時に、一部で電子励起状態を経由して有機化合物の光化学反応が生じ、有機化合物の分解が起こって、不純物が生成されてしまう場合があった。特に、有機化合物が体内に投与される薬物（医薬品）の場合、そのような不純物は副作用の原因となり、生体に悪影響を与えるおそれもあるため、このような事態は極力避けなければならない。すなわち、製薬分野においては、薬物の加工等、製薬プロセスにおける不純物生成の最少化は最優先課題である。

【0008】 本発明は、以上の問題点を解決するためになされたものであり、有機化合物における光化学反応を充分に防止しながら微粒子を製造することができる微粒子の製造方法及び製造装置、微粒子、並びに注射剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0009】 本発明者らは、上記課題を解決するため、薬物などの有機化合物における光化学反応の発生を回避した上で、被処理液における有機化合物の微粒子化を可能にする光照射条件を追求した結果、特定の光照射条件のレーザ光を有機化合物に照射することにより上記課題を解決し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】 すなわち、本発明による微粒子の製造方法は、被処理液の溶媒中の有機化合物を微粒子化して、その有機化合物の微粒子を製造する製造方法であ

って、有機化合物及び溶媒が混合された被処理液を準備する準備ステップと、有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光を被処理液に照射することによって、有機化合物を微粒子化するレーザ光照射ステップとを備えることを特徴とする。

【0011】この製造方法によれば、被処理液中の有機化合物にその吸光帯より長い波長のレーザ光が照射されると、被処理液中の有機化合物における光化学反応を充分に防止しながらその有機化合物の微粒子を製造することができる。

【0012】上記製造方法において、上記有機化合物が、そのごく一部のみ被処理液中の溶媒に溶解するもの、すなわち被処理液中の溶媒に難溶であるか、被処理液中の溶媒に不溶なものである場合には、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化により、有機化合物を、被処理液中の溶媒に擬似的に可溶化させることができる。すなわち有機化合物の微粒子を被処理液中に含ませた状態とすることができる。ここで、「被処理液中の溶媒に難溶」とは、汎用型分光光度計（HITACHI U-3500）を用い、光路長を1cmとして被処理液の吸光度を測定した場合に最大の吸光度が0.01以上となることをいい、最大の吸光度が0.01未満となる場合に有機化合物が被処理液中の溶媒に不溶であるとする。

【0013】上記微粒子の製造方法においては、有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光の被処理液への照射光強度を、上記有機化合物において2光子吸収が生じる照射光強度未満とすることが好ましい。

【0014】有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度を持つレーザ光を有機化合物に照射した場合、せっかく光化学反応を起こさせないように有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光を用いたにも関わらず、有機化合物に光化学反応が生じる傾向がある。2光子吸収が生じる照射光強度未満の照射光強度を持つレーザ光を有機化合物に照射することで、有機化合物における光化学反応をより充分に防止しながら有機化合物の微粒子を製造することが可能となる。

【0015】上記製造方法においては、被処理液へのレーザ光の照射中に、被処理液中の有機化合物の吸光度を測定して有機化合物の微粒子化状態をモニタす

ることが好ましい。この場合、微粒子化状態がモニタされるため、微粒子化状態に応じてレーザ光照射の停止・継続を決定することができ、有機化合物への必要以上のレーザ光照射を回避することが可能となる。

【0016】 また、上記製造方法においては、チャンバ内の被処理液を透過したレーザ光の透過光強度を測定しながら、チャンバに照射され上記吸光帯より長い波長のレーザ光の照射光強度を変えることにより、有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度を求めることが好ましい。  
5

【0017】 被処理液を収容するチャンバに、チャンバを透過したレーザ光の透過光強度を測定しながら、チャンバに照射されるレーザ光の照射光強度を変えると、ある照射光強度で有機化合物において2光子吸収が生じるようになる。このとき、チャンバを透過したレーザ光の透過光強度が急激に減少する。このため、2光子吸収が生じる照射光強度を容易に求めることができる。  
10

【0018】 上記製造方法においては、被処理液へのレーザ光の照射前または照射中に、被処理液中で製造される微粒子を被処理液中に安定して分散させる安定化剤を被処理液に添加することが好ましい。この場合、安定化剤により、一旦製造された微粒子が、被処理液中で安定して分散され、微粒子同士の凝集が充分に防止されるため、微粒子の製造効率を向上させることができる。ここで、安定化剤は界面活性剤であることが好ましい。この場合、微粒子の製造効率を向上させることができることに加えて、有機化合物における光化学反応をより充分に防止し、照射波長より長い波長のレーザ光を有機化合物に照射して有機化合物を微粒子化することが可能となる。  
15  
20

【0019】 界面活性剤は、微粒子の製造効率を向上させ、照射するレーザ光の波長を長くする上で有用なものであるが、微粒子が製造された後は、除去することが望ましい。そこで、上記のように被処理液に界面活性剤を添加した後は、被処理液を希釈して微粒子と界面活性剤とを分離させ、微粒子の凝集体である凝集微粒子を得ることが好ましい。なお、微粒子の製造後に得られる凝集微粒子は  
25

、再分散時における取扱いが容易となる。

【0020】 また、上記微粒子の製造方法において、有機化合物が薬物である場合には、薬物とレーザ光との光化学反応が充分に防止されるため、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、上記被処理液中の溶媒は、水であることが好ましい。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、即効性のある微粒子を得ることができる。さらに、薬物が水に一部しか溶解しない、すなわち水に難溶なもの、あるいは水に不溶なものである場合は、その薬物を水中において擬似的に可溶化することができる。

【0021】 また、本発明による微粒子の製造装置は、被処理液の溶媒中の有機化合物を微粒子化して、その有機化合物の微粒子を製造する製造装置であって、所定の吸光帯を有する有機化合物及び溶媒が混合された被処理液を収容するためのチャンバと、チャンバ内に収容される被処理液に、有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光を照射するレーザ光源とを備えることを特徴とする。

【0022】 この微粒子製造装置によれば、レーザ光源により、チャンバ内に収容される被処理液に有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光を照射すると、被処理液内の有機化合物における光化学反応を充分に防止しながら有機化合物を微粒子化することが可能となる。

【0023】 また、この場合、被処理液中の有機化合物の吸光帯を測定して有機化合物の微粒子化状態をモニタするためのモニタ用吸光帯測定手段を備えることが好ましい。このとき、モニタ用吸光帯測定手段により有機化合物の吸光帯を測定してその微粒子化状態をモニタすると、微粒子化状態に応じてレーザ光照射の停止・継続を決定できるため、有機化合物への必要以上のレーザ光照射を回避することができる。

【0024】 上記レーザ光源は波長可変レーザであることが好ましい。この場合、有機化合物の吸光帯に基づき、適切な波長のレーザ光を被処理液中の有機物

に照射することが可能となる。

【0025】 上記製造装置は、チャンバから被処理液の一部を排出させ、その被処理液中の有機化合物の吸光帯を測定して、有機化合物に照射するレーザ光の波長を決定するための照射波長決定用吸光帯測定手段をさらに備えており、照射波長決定用吸光帯測定手段が、チャンバから排出される被処理液から固形物を分離することが可能な分離フィルタを有し、分離フィルタにより固形物が分離された被処理液中の有機化合物の吸光帯を測定するものであることが好ましい。

【0026】 この製造装置によれば、有機化合物の吸光帯が不明であっても、チャンバから排出される被処理液中における有機化合物の吸光帯を照射波長決定用吸光帯測定手段により直ちに測定することができる。そして、この吸光帯測定手段で測定される有機化合物の吸光帯に応じて、波長可変レーザの照射波長を上記吸光帯より長い波長に設定でき、その照射波長のレーザ光を有機化合物に照射することが可能となる。

【0027】 また、有機化合物がその一部のみ被処理液中の溶媒に溶解するもの、即ちその溶媒に難溶であっても、分離フィルタにより、チャンバから排出される被処理液から固形物が分離される。このため、照射波長決定用吸光帯測定手段において、分離フィルタを透過した被処理液中の溶媒における有機化合物について吸光帯が固形物による散乱がなく的確に測定される。なお、有機化合物が、その溶媒、例えば水に不溶な場合には、その有機化合物が可溶な有機溶媒、例えばジメチルスルホキシドと水との混合溶媒を用いて、別途、分光光度計を用いて吸収スペクトルを測定し、その有機化合物の吸光帯を知ることにより適切なレーザの照射波長を決定することができる。

【0028】 上記製造装置は、チャンバ内の被処理液を透過するレーザ光の透過光強度を測定する透過光強度測定装置と、レーザ光源によりチャンバに照射されるレーザ光の照射光強度を調整する照射光強度調整手段とをさらに備えていることが好ましい。

【0029】 この製造装置によれば、レーザ光源により、被処理液中の有機化合物の吸光帯における最長波長より長い波長のレーザ光がチャンバ内の被処理液に照射され、被処理液を透過したレーザ光の透過光強度が、透過光強度測定装置により測定される。このとき、照射光強度調整手段によりレーザ光の照射光強度を増加させると、ある照射光強度で有機化合物において2光子吸収が生じるようになる。このとき、レーザ光の透過光強度が急激に減少する。このため、2光子吸収の生ずる照射光強度を容易に求めることができる。

【0030】 ここで、チャンバが、上記吸光帯より長い波長のレーザ光であつて上記有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度のレーザ光を、2光子吸収が生じない照射光強度のレーザ光より大きく吸収するものであることが好ましい。

【0031】 この場合、有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度になると、レーザ光が有機化合物のみならずチャンバでも大きく吸収されるため、レーザ光の透過光強度がより大きく減少する。このため、有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度を一層容易に求めることができる。

【0032】 さらに、本発明による微粒子の製造方法は、レーザ光照射ステップにおいて、有機化合物の吸光帯よりも長い波長のレーザ光として、有機化合物の吸光帯とは異なる波長であつて溶媒に対して作用する所定波長のレーザ光を被処理液に照射することが好ましい。

【0033】 また、本発明による微粒子の製造装置は、レーザ光源が、チャンバ内に収容される被処理液に、有機化合物の吸光帯よりも長い波長のレーザ光として、有機化合物の吸光帯とは異なる波長であつて溶媒に対して作用する所定波長のレーザ光を照射することが好ましい。

【0034】 このような製造方法及び装置によれば、被処理液中に含まれる有機化合物の吸光特性にかかわらず、有機化合物の吸光帯とは異なり、溶媒に作用する波長（好ましくは溶媒が吸収する波長）のレーザ光（好ましくは赤外レーザ光）を照射して有機化合物の微粒子化を実現している。これにより、溶媒中の有

機化合物における光化学反応の発生を充分に防止しつつ、有機化合物を微粒子化することができる。

【0035】 上記した製造方法及び装置において、有機化合物がその一部のみ溶媒に溶解するもの、すなわち、溶媒に難溶であるか、もしくは溶媒に不溶なものである場合には、上述したように、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化により、有機化合物を、溶媒に対して擬似的に可溶化させることが可能となる。すなわち、難溶または不溶の有機化合物の微粒子を含む液体を製造することができる。

【0036】 また、上記した製造方法及び装置において、被処理液に照射するレーザ光の波長は、900 nm以上 の波長であることが好ましい。あるいは、レーザ光の波長は、溶媒の吸光帯の波長であることが好ましい。これにより、溶媒に対してレーザ光が作用することによる有機化合物の微粒子化を充分に実現しつつ、被処理液中の有機化合物における光化学反応の発生を確実に防止することができる。

【0037】 また、レーザ光の被処理液への照射光強度を、有機化合物において2光子吸収が生じる照射光強度未満とすることが好ましい。有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度を持つレーザ光を有機化合物に照射した場合、光化学反応を起こさせない波長のレーザ光を用いたにも関わらず、2光子吸収によって有機化合物に光化学反応が生じる場合がある。これに対して、2光子吸収が生じる照射光強度未満の照射光強度を持つレーザ光を有機化合物に照射することで、有機化合物における光化学反応の発生をより確実に防止することができる。

【0038】 また、被処理液を冷却しつつレーザ光を被処理液に照射することが好ましい。これにより、レーザ光を照射した際の熱分解による有機化合物の劣化等を防止することができる。

【0039】 また、製造方法は、被処理液へのレーザ光の照射中に、被処理液中の有機化合物の吸光度を測定して有機化合物の微粒子化状態をモニタすること

が好ましい。同様に、製造装置は、被処理液中の有機化合物の吸光度を測定して有機化合物の微粒子化状態をモニタするモニタ用吸光帯測定手段を備えることが好ましい。この場合、微粒子化状態がモニタされるため、微粒子化状態に応じてレーザ光照射の停止・継続を決定することができ、有機化合物への必要以上のレーザ光照射を回避することが可能となる。

【0040】 また、上記製造方法においては、チャンバ内の被処理液を透過したレーザ光の透過光強度を測定しながら、チャンバに照射されるレーザ光の照射光強度を変えることにより、有機化合物で2光子吸収が生じない照射光強度を求めることが好ましい。

【0041】 被処理液を収容するチャンバに対し、チャンバを透過したレーザ光の透過光強度を測定しながら、チャンバに照射されるレーザ光の照射光強度を変えると、ある照射光強度で有機化合物において2光子吸収が生じるようになる。このとき、チャンバを透過したレーザ光の透過光強度が急激に変化する。このため、2光子吸収が生じない照射光強度を容易に求めることができ、実際には2光子吸収が生じない照射光強度で使用される。

【0042】 また、被処理液へのレーザ光の照射前または照射中に、被処理液中で製造される微粒子を被処理液中に安定して分散させる安定化剤を被処理液に添加することが好ましい。この場合、安定化剤により、一旦製造された微粒子が被処理液中で安定して分散され、微粒子同士の凝集が充分に防止されるため、微粒子の製造効率を向上させることができる。ここで、安定化剤は界面活性剤であることが好ましい。この場合、微粒子の製造効率を向上させることができることに加えて、有機化合物における光化学反応をより充分に防止しつつ、レーザ光を有機化合物に照射して有機化合物を微粒子化することが可能となる。

【0043】 また、上記製造装置においては、レーザ光源は、波長可変レーザ光源であることが好ましい。この場合、有機化合物の吸光帯や、溶媒の吸光特性等に基づき、適切な波長のレーザ光を被処理液に照射することが可能となる。

【0044】 また、製造装置は、チャンバ内の被処理液を透過するレーザ光の透過光強度を測定する透過光強度測定装置と、レーザ光源によりチャンバに照射されるレーザ光の照射光強度を調整する照射光強度調整手段とをさらに備えていいことが好ましい。

5 【0045】 このような構成によれば、レーザ光源により所定波長のレーザ光がチャンバ内の被処理液に照射され、被処理液を透過したレーザ光の透過光強度が、透過光強度測定装置により測定される。ここで、照射光強度調整手段によりレーザ光の照射光強度を増加させると、ある照射光強度で有機化合物において2光子吸収が生じるようになる。このとき、レーザ光の透過光強度が急激に変化する。これにより、2光子吸収が生じない照射光強度を容易に求めることができる

10  
15 【0046】 ここで、チャンバは、上記吸光帯より長い波長のレーザ光であつて上記有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度のレーザ光を、2光子吸収が生じない照射光強度のレーザ光より大きく吸収するものであることが好ましい。

【0047】 この場合、有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度になると、レーザ光が有機化合物のみならずチャンバでも大きく吸収されるため、レーザ光の透過光強度がより大きく減少する。このため、有機化合物で2光子吸収が生じない照射光強度を一層容易に求めることができる。

20 【0048】 また、被処理液中に含まれる有機化合物は、分子間力が比較的弱い物質、例えば、薬物のようにその融点が250°C以下であることが好ましい。このように融点が低い有機化合物は、レーザ光が溶媒に対して作用することによって微粒子化しやすい。したがって、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。

25 【0049】 また、微粒子化の対象となる有機化合物が薬物である場合には、レーザ光照射による薬物における光化学反応が充分に防止される。このため、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、薬物の微粒

子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、即効性のある微粒子を得ることができる。更に、薬物が溶媒に難溶または不溶なものである場合は、その薬物を溶媒中において擬似的に可溶化することができる。また、このように有機化合物が薬物である場合、溶媒としては水を用いることが好ましい。あるいは、水以外の溶媒を用いても良い。

【0050】 また、本発明による微粒子は、上述した微粒子の製造方法により製造される微粒子である。難溶性物質または不溶性物質であっても、このような微粒子によれば、擬似的に可溶化させることが可能となる。

【0051】 さらに、本発明による注射剤の製造方法は、上述した微粒子の製造方法により微粒子を含む液体、例えば微粒子を含む注射用水を製造し、この液体に等張化剤を添加するか、あるいは等張化剤存在下において微粒子を製造する方法により微粒子を含む注射剤を製造することを特徴とする。このような製造方法によれば、水に難溶であるか、あるいは不溶な薬物をその光化学反応を充分に防止しながら水に可溶化できる。このため、水に難溶であるか、あるいは不溶な薬物であっても注射剤として製造することができる。また薬物が微粒子化されるため、生体に対して即効性のある注射剤を製造することができる。

【0052】 また、本発明による注射剤は、上述した注射剤の製造方法により製造される注射剤である。このような注射剤においては、薬物が微粒子化されてその表面積が増大しており、その微粒子は、生体に対して高い吸収性を有する。このため、この注射剤は、生体に注射した場合に即効性を有する。

#### 図面の簡単な説明

【0053】 図1は、微粒子の製造装置の第1実施形態を示す概略図である。

【0054】 図2は、微粒子の製造方法の一例を示すフローチャートである。

【0055】 図3は、実施例1に係る酪酸クロベタゾンの吸光度特性を示すグラフである。

【0056】 図4は、レーザ光照射前後の酪酸クロベタゾン飽和溶液の吸光度

特性を示すグラフである。

【0057】 図5は、実施例1に係る照射時間による酪酸クロベタゾン溶液の吸光度特性変化を示すグラフである。

5 【0058】 図6は、実施例1に係るレーザ光照射後の経過時間による酪酸クロベタゾン溶液の吸光度特性変化を示すグラフである。

【0059】 図7は、実施例2に係るレーザ光照射前後のカルバマゼピン溶液の吸光度特性を示すグラフである。

【0060】 図8は、実施例3に係る界面活性剤の添加濃度とカルバマゼピン溶液の吸光度特性との関係を示すグラフである。

10 【0061】 図9は、実施例4に係る界面活性剤の添加濃度と酪酸クロベタゾン溶液の吸光度特性との関係を示すグラフである。

【0062】 図10は、微粒子の製造装置の第2実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

15 【0063】 図11は、微粒子の製造方法の他の例を示すフローチャートである。

【0064】 図12は、溶媒の代表的な吸収ピーク波長及び吸光度を示す表である。

【0065】 図13は、エチルアルコールの吸光度の波長依存性を示すグラフである。

20 【0066】 図14は、ポリエチレングリコール400の吸光度の波長依存性を示すグラフである。

【0067】 図15は、グリセロールの吸光度の波長依存性を示すグラフである。

25 【0068】 図16は、微粒子化処理の前後での酪酸クロベタゾン懸濁液の吸光度の波長依存性を示すグラフである。

【0069】 図17は、微粒子化処理後の酪酸クロベタゾン純度のレーザ光

波長依存性を示すグラフである。

【0070】 図18は、赤外波長領域における酪酸クロベタゾンの吸光特性を示すグラフである。

【0071】 図19は、微粒子化効率のレーザ光波長依存性を示すグラフである。

【0072】 図20は、微粒子の製造装置の変形例の構成を概略的に示すプロック図である。

【0073】 図21は、微粒子の製造方法の他の例を示すフローチャートである。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

【0074】 以下、図面とともに本発明による微粒子、その製造方法、及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、図面の寸法比率は、説明のものと必ずしも一致していない。

【0075】 図1は、本発明に係る微粒子製造装置の第1実施形態を示す概略図である。図1に示すように、微粒子製造装置1は、被処理液2を収容するためのチャンバ3を備えている。チャンバ3は、例えば石英で構成されている。被処理液2は、水4と、水4中に懸濁される難溶性薬剤5とから構成され、難溶性薬剤5は、水4中に極僅かに溶解される溶解物質と、水4に溶解されない非溶解物質（固体物）とから構成される。

【0076】 難溶性薬剤5としては、水4に対して難溶であり且つ吸光帯（紫外吸光帯）の少なくとも一部が水自身の紫外吸光帯より長い波長を有する難溶性薬剤が好ましい。このような難溶性薬剤5としては、例えば副腎皮質ホルモンである酪酸クロベタゾンや、カルバマゼピン、イブプロ芬が挙げられる。

【0077】 チャンバ3の下部には被処理液2をチャンバ3から抜き出す抜水管6が接続されている。抜水管6には、バルブ8と、チャンバ3から排出される

被処理液 2 を透過し被処理液 2 から難溶性薬剤 5 の非溶解物質を分離する分離フィルタ 7 とが設置されている。また、微粒子製造装置 1 は、吸光帯分析用チャンバ 9 を含む照射波長決定用吸光帯測定装置 10 を備えている。そして、抜水管 6 は、照射波長決定用吸光帯測定装置 10 の吸光帯分析用チャンバ 9 に接続されて 5 いる。従って、バルブ 8 を開くと、微粒子製造用チャンバ 3 内の被処理液 2 の一部が抜水管 6 よりチャンバ 3 から抜き出され、分離フィルタ 7 により、被処理液 2 から難溶性薬剤 5 の非溶解物質が分離され、分離フィルタ 7 を透過した溶解物質を含む被処理液 2 が吸光帯分析用チャンバ 9 に導入され、照射波長決定用吸光 10 帯測定装置 10 により水 4 に溶解した溶解物質の吸光帯が測定されるようになっている。

【0078】 このように製造装置 1 が照射波長決定用吸光帯測定装置 10 を備えることにより、吸光帯が不明な難溶性薬剤 5 についても、チャンバ 3 から排出される被処理液 2 を吸光帯分析用チャンバ 9 に導入して直ちにその吸光帯を測定することができる。また吸光帯分析用チャンバ 9 に導入される被処理液 2 からは 15 、分離フィルタ 7 により非溶解物質が確実に除去されるため、溶解物質の吸光帯を的確に測定することができる。なお、抜水管 6 、分離フィルタ 7 、バルブ 8 、吸光帯測定装置 10 により照射波長決定用吸光帯測定手段が構成されている。

【0079】 また、微粒子製造装置 1 は、チャンバ 3 内の難溶性薬剤 5 にレーザ光を照射し且つレーザ光の波長を変化させることが可能な波長可変レーザ 11 と、波長可変レーザ 11 から出射されるレーザ光の照射光強度を調整する照射光強度調整手段 11a を備えている。波長可変レーザ 11 は、難溶性薬剤 5 の吸光帯より長い波長のレーザ光を出射することが可能である。照射光強度調整手段 11a としては、例えば高い光耐圧のある減衰フィルタや光干渉・反射を利用した光減衰器などが挙げられる。またチャンバ 3 に対して波長可変レーザ 11 と反対 20 側には、波長可変レーザ 11 から出射されチャンバ 3 を透過するレーザ光の透過光強度を測定する透過光強度測定装置 12 が配置されている。

【0080】 さらに、微粒子製造装置1は、チャンバ3内の吸光帯を測定できるモニタ用吸光帯測定装置14を備えている。モニタ用吸光帯測定装置14は、チャンバ3を収容するボックスと、ボックス内に設けられる分光光源及び光検出器とを備えており、チャンバ3内の被処理液2中の有機化合物の吸光度を測定して難溶性薬剤の微粒子化状態をモニタすることができるようになっている。またボックスには、波長可変レーザ11から出射されたレーザ光がチャンバ3を経て透過光強度測定装置12に到達するようにレーザ光通過口が形成されている。このようにモニタ用吸光帯測定装置14により被処理液2の吸光帯変化をモニタすることは、被処理液2への良好なレーザ光照射時間を決定する上で重要であり、難溶性薬剤5への必要以上のレーザ光照射を回避できるという役割を果たす。

【0081】 さらに、照射波長決定用吸光帯測定装置10、波長可変レーザ11、モニタ用吸光帯測定装置14、照射光強度調整手段11a及び透過光強度測定装置12には、制御装置13が電気的に接続されている。制御装置13は、照射波長決定用吸光帯測定装置10、波長可変レーザ11、モニタ用吸光帯測定装置14、照射光強度調整手段11a及び透過光強度測定装置12を制御する。

【0082】 次に、前述した微粒子製造装置1を用いた微粒子の製造方法について、図2のフローチャートを用いて説明する。

【0083】 まず水4と難溶性薬剤5とを混合した後、攪拌して被処理液2を調製することによって被処理液2を準備する(準備ステップ)。被処理液2においては、攪拌により、難溶性薬剤5の一部が水4に溶解されて溶解物質となり、残りは、水4に溶解されずに非溶解物質となる。

【0084】 続いて、微粒子製造用チャンバ3内に被処理液2を導入する(S201)。このとき、制御装置13により、抜水管6に設置されたバルブ8が開かれ、被処理液2の一部がチャンバ3から抜水管6に抜き出される。そして、分離フィルタ7において、被処理液2から難溶性薬剤5の非溶解物質が分離され、残りが溶解液として吸光帯分析用チャンバ9に導入される(S202)。

【0085】 次に、吸光帯分析用チャンバ9に導入された溶解液中の難溶性薬剤5の溶解物質について、吸光帯測定装置10により吸光帯を測定する。測定された吸光帯の結果は、制御装置13に転送され、制御装置13において、溶解物質についての吸光帯の測定結果に基づき、最長波長 $\lambda_0$ が決定される(S203)。ここで、吸光帯の最長波長 $\lambda_0$ とは、吸光度特性において、吸光帯の長波長側における山の付け根における波長であって、より長波長の領域にある可視光領域の吸光度と比較して、明らかに溶解物質の電子遷移吸収と思われる吸光度の変化が確認できる波長のことを言う。

【0086】 こうして最長波長 $\lambda_0$ が決定された後、最長波長 $\lambda_0$ よりも長い波長が、後述する微粒子製造に用いるレーザ光照射波長 $\lambda_1$ として決定される。そして、制御装置13により、波長可変レーザ11が制御され、波長可変レーザ11において、レーザ光の照射波長が、上記のようにして決定したレーザ光照射波長 $\lambda_1$ に設定される(S204)。このとき、難溶性薬剤5が酪酸クロベタゾンである場合、レーザ光照射波長 $\lambda_1$ は、最長波長 $\lambda_0$ よりも70nm以上長い波長であることが好ましい。この場合、難溶性薬剤5における光化学反応をより充分に防止することができる。

【0087】 次に、レーザ光照射波長 $\lambda_1$ はそのままにして、微粒子製造時のレーザ光の照射光強度を決定する。まず波長可変レーザ11により、微粒子製造用チャンバ3にレーザ光を照射し、微粒子製造用チャンバ3を透過するレーザ光の透過光強度を透過光強度測定装置12で測定する。そして、微粒子製造用チャンバ3を透過したレーザ光の透過光強度を透過光強度測定装置12で測定しながら、照射光強度調整手段11aによりチャンバ3に照射されるレーザ光の照射光強度を変える。こうしてレーザ光の照射光強度とレーザ光の透過光強度との関係が得られる。ここで、難溶性薬剤5に2光子吸収が生じる場合には、レーザ光の透過光強度の急激な低下が観測される。よって、難溶性薬剤5で2光子吸収の生ずる照射光強度を容易に決定することができる。そして、制御装置13により照

射光強度調整手段 11a が制御され、透過光強度調整装置 12 により、レーザ光の照射光強度が、上記のようにして決定した 2 光子吸収の生ずる照射光強度より小さい照射光強度となるように調整される (S 205)。

【0088】この状態で、制御装置 13 により波長可変レーザ 11 を作動させ  
5 、波長可変レーザ 11 によりレーザ光を微粒子製造用チャンバ 3 に照射させる。これにより、難溶性薬剤 5 が微粒子化されて難溶性薬剤 5 の微粒子が製造される (S 206、レーザ光照射ステップ)。

【0089】ここで、難溶性薬剤 5 が医薬品の場合は、微粒子の製造時に、必要以上のレーザ光照射を避けるよう処理をすることが求められる。そのため、被  
10 処理液 2 について、レーザ光照射時間に対する被処理液 2 の吸光度変化をモニタ用吸光帯測定装置 14 で測定し (S 207)、目的の処理が達成されたか判断し (S 208)、目的の処理が達成された場合にはレーザ光の照射を止め、目的の処理が達成されていない場合にはレーザ光の照射を継続する。具体的には、目的の処理が達成されたかどうかは、波長可変レーザ 11 により被処理液 2 に対してレ  
15 ザ光照射を行い、モニタ用吸光帯測定装置 14 で測定された吸光帯変化を測定することにより判断し、吸光帯の時間変化がほとんど見られなくなった場合に目的の処理が達成できたものとすればよく、処理時間は、レーザ光照射を開始してから、レーザ光照射時間に対して吸光帯がほとんど変化しなくなるまでの時間とすればよい。

【0090】こうして難溶性薬剤 5 を微粒子化することで、難溶性薬剤 5 を擬似的に水 4 中に可溶化させることが可能となる。また難溶性薬剤 5 が微粒子化されても、難溶性薬剤 5 の水 4 中における可溶化状態を長期間にわたって安定に保持することができる。更に、レーザ光として、難溶性薬剤 5 の吸光帯における最長波長よりも長い波長のレーザ光が用いられるため、難溶性薬剤 5 にレーザ光が  
25 照射されても、その光化学反応が充分に防止され、難溶性薬剤 5 の変質が十分に防止される。従って、難溶性薬剤 5 の持つ薬効を失うことなくその微粒子を得る

ことができる。

【0091】 また2光子吸収の生ずる照射光強度未満の照射光強度を持つレーザ光を難溶性薬剤5に照射することにより、難溶性薬剤5に生じる光化学反応がより充分に防止され、難溶性薬剤5の変質がより充分に防止される。

5 【0092】 こうして得られる難溶性薬剤5の微粒子は、水に擬似的に可溶化されているだけでなく、難溶性薬剤5の持つ薬効を充分に保持している。このため、難溶性薬剤5の微粒子化前の形態では評価できなかった物理化学的研究、スクリーニングなどの候補化合物の探索、決定や、ADME試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究、及び臨床試験などができるようになる。したがって、入手した化合物ライブラリーや新規に合成された薬物、あるいは天然物が水に対して難溶であつたとしても、投資を無駄にすることがない。また難溶性薬剤5の微粒子は、微粒子化前の状態に比べて充分に大きな表面積を有している。したがって、生体組織への吸収性が向上し、生体に対する即効性を有するようになる。

10 15 【0093】 また上記微粒子製造方法により、極めて多種類の生体に投与可能な薬物を得ることができるために、薬物の投与選択性を飛躍的に拡大することができる。

20 25 【0094】 なお、上記微粒子製造方法においては、レーザ光の照射前又は照射中に、被処理液2に薬物の微粒子の安定性を高める分散させる安定化剤を添加することが好ましい。このように被処理液2に安定化剤を添加すると、安定化剤により難溶性薬剤5が水4中に安定して分散されるため、微粒子の製造効率を向上させることができる。上記安定化剤は界面活性剤であることが好ましい。この場合、微粒子の製造効率を向上させることができることに加えて、照射波長より長い波長のレーザ光を難溶性薬剤5に照射しても、難溶性薬剤5の光化学反応をより充分に防止しながら難溶性薬剤5の微粒子化が可能となる。

【0095】 安定化剤は、難溶性薬剤5を水4中で分散させる性質を有し且つ

生体に悪影響を与えないものであればよく、このような安定化剤としては、「医薬品添加物辞典」、あるいは「医薬品添加物ハンドブック」に記載されているもの、例えばTween20, Tween60, Tween80, Tween85, ソルビタントリオレエート、ソルビタンモノレウレート、ソルビタンモノバルミデート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン、ソルビタンモノパルミテート、トリエタノールアミン、シクロデキストリン、アルブミンなどが挙げられる。

【0096】 上述したように薬剤の微粒子化を行う上で界面活性剤を使用することは有用であるが、薬剤の微粒子化を行った後は、界面活性剤の存在は好ましいとは言えない。このため、例えば被処理液2を希釈して微粒子と界面活性剤とを分離し、その微粒子の凝集体である凝集微粒子を得ることが好ましい。ここで、凝集微粒子は、遠心分離等の分離方法により得ることができる。なお、微粒子の製造後に得られる凝集微粒子は、再分散時における取扱いが容易となる。

【0097】 なお、上述した製造方法においては、微粒子の製造時に被処理液2の吸光度変化をモニタ用吸光帯測定装置14で測定し、目的の処理が達成された場合にレーザ光の照射を停止するようにしたが、微粒子の製造前に、予め被処理液2と同一の被処理液についてレーザ光照射による処理時間を決定してもよい。処理時間の決定は、モニタ用吸光帯測定装置14により有機化合物の吸光帯を測定し、レーザ光照射を開始してから、吸光帯の時間変化がほとんど見られなくなるまでの時間とすればよい。但し、微粒子の製造前に予め処理時間を決定している場合は、微粒子の製造時において、その処理時間が経過した時点でレーザ光の照射を止めればよく、微粒子の製造時にモニタ用吸光帯測定装置14で被処理液2中の薬剤の微粒子化状態をモニタしなくてもよい。

【0098】 次に、本発明に係る注射剤の製造方法の実施形態について説明する。

【0099】 まず上記微粒子製造装置1を用いて、注射用水4に擬似的に可溶化された難溶性薬剤5の微粒子を含む液体を製造する。この液体の製造方法は、

上述した微粒子の製造方法と同様である。なお、難溶性薬剤 5 のレーザ光照射前又は照射中に、被処理液 2 に安定化剤を添加しても良いのは、上述した微粒子製造方法と同様である。

【0100】 続いて、この液体に等張化剤を添加して注射剤を製造する。ここで、等張化剤は、生体の血液と注射液の浸透圧を等しくするように調整する機能を有しており、このような等張化剤としては、例えばショ糖、生理食塩水などが挙げられる。

【0101】 この製造方法によれば、難溶性薬剤 5 をその光化学反応を充分に防止しながら注射用水 4 に可溶化できる。このため、難溶性薬剤 5 であっても、注射剤として製造することができる。また難溶性薬剤 5 が微粒子化されるため、生体に対して即効性のある注射剤を製造することができる。

【0102】 こうして製造される注射剤は、難溶性薬剤 5 の薬効を充分に保持した薬物微粒子を含んでいるため、難溶性薬剤 5 自体が生体にとって有害でない限り、難溶性薬剤 5 と同様の薬効を呈することができる。また、難溶性薬剤 5 が微粒子化されて微粒子の表面積が増大するため、その微粒子は、生体に対して高い吸収性を有する。このため、この注射剤は、生体に注射した場合に即効性を有する。

【0103】 なお、上述した製造装置 1においては、制御装置 13 が、照射波長決定用吸光帯測定装置 10、波長可変レーザ 11、モニタ用吸光帯測定装置 14、照射光強度調整手段 11a 及び透過光強度測定装置 12 を制御しているが、制御装置 13 は、必ずしも必要ではない。従って、オペレータが、上記照射波長決定用吸光帯測定装置 10、波長可変レーザ 11、モニタ用吸光帯測定装置 14、照射光強度調整手段 11a 及び透過光強度測定装置 12 を制御するようにしてもよい。

【0104】 また上記製造装置 1においては、微粒子製造用チャンバ 3 の材質が石英となっているが、チャンバ 3 は、難溶性薬剤 5 において 2 光子吸収が生じ

る照射光強度のレーザ光を、2光子吸収が生じない照射光強度のレーザ光より大きく吸収するものであればよく、必ずしも石英に限られるものではない。このようなチャンバ3の材質としては、石英以外に、例えば合成石英、紫外線透過ガラス、紫外線透過高分子（ポリマー）などが挙げられる。

5 【0105】 さらに、上記実施形態では、照射波長決定用吸光帯測定装置10で難溶性薬剤5の吸光帯を測定するために被処理液2中の溶媒として水が用いられているが、これには限定されない。エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の水溶性の有機溶剤、あるいは植物油を用いることも可能である。

10 【0106】 また、ある薬剤が水に全く溶解しない、即ち水中でその薬剤の吸光帯を測定することができない不溶性薬剤である場合には、その薬剤の一部を溶解させて吸光帯を測定できるようにするために、水に代えて、例えばエチルアルコール、アセトン、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、又はそれら有機溶媒と水との混合液を用いて、別途、分光光度計によりその吸光帯を測定し、適切な微粒子製造用レーザ光照射波長を決定することができる。

15 【0107】 ただし、有機溶媒を用いると、水を用いる場合に比べて吸光帯の最長波長がシフトする傾向がある。このため、薬剤の吸光帯を測定する場合には、溶媒として有機溶媒と水との混合液を用いることが好ましい。また薬剤にレーザ光を照射してその微粒子を製造する場合は、生体への悪影響を防止する観点から、溶媒として水を用いる必要がある。

20 【0108】 さらに、上記実施形態では、薬剤として酪酸クロベタゾンやカルバマゼピン等の難溶性、あるいは不溶性薬剤が挙げられているが、これら難溶性、あるいは不溶性薬剤に限定されない。

【0109】 さらに、上記実施形態では、薬物として、医薬品物質である酪酸クロベタゾンやカルバマゼピンが用いられているが、本発明の微粒子製造方法及び注射液の製造方法は、上記医薬品物質のみならず医薬品候補物質（天然物、化

合物ライプラリー等)、あるいは医薬部外品、化粧品等にも適用可能である。

【0110】 また、上記実施形態では、難溶性薬剤5の微粒子を製造する場合に難溶性薬剤5の吸光帯を測定しているが、難溶性薬剤5の吸光帯が予め分かれている場合には、難溶性薬剤5の吸光帯を測定する必要がない。このため、上記吸光帯測定装置10、透過光強度測定装置は不要である。但し、モニタ用吸光帯測定による適切な照射時間の決定に制御装置13が必要であるため、モニタ用吸光帯測定装置14は必要である。ここで、レーザ光照射時に波長可変レーザ11をそのまま使用しても良いが、波長可変レーザ11に代えて、難溶性薬剤5の吸光帯よりも長い波長のレーザ光を出射する波長固定レーザを用いてもよい。

【0111】 次に、実施例により、本発明の内容をより具体的に説明するが、本発明は、この実施例に限定されるものではない。

【0112】 (実施例1)

【0113】 難溶性薬剤として、副腎皮質ホルモンである酪酸クロベタゾン(Clobetasone Butyrate)の微粒子化を試みた。

【0114】 まず、酪酸クロベタゾンの粉末を水中に懸濁し、10分放置後に $1\mu\text{m}$ のメッシュを持つフィルタを通して、微量に酪酸クロベタゾンの溶け込んだ溶解液(酪酸クロベタゾン溶液)を得た。そして、この溶解液について汎用型分光光度計(HITACHI U-3500)を用いて吸光度特性を測定した。この溶解液の吸光度特性を図3に示す。なお、測定に際して光路長は10mmとした。図3に示す吸光度特性から、吸光帯の最長波長 $\lambda_0$ が280nm付近であることが分かる。

【0115】 次に、酪酸クロベタゾンの粉末を含む被処理液に2光子吸収の生じない照射光強度( $\lambda_1=355\text{nm}$ ,  $380\text{mJ/cm}^2\text{Pulse}$ , FWHM=4ns, 20Hz, 照射時間15分)で継続的にレーザ光を照射した。このとき、レーザ光照射波長を355nmとしたのは、図4に示すように、355nm(YAG3倍高調波)の光照射によって、酪酸クロベタゾンの飽和水溶液では、照射

前後の吸光度特性に変化がみられず、最長波長 $\lambda_0$ より70 nm程度長い波長を選択すれば、高強度の照射光でも光化学反応を避けることが可能であると考えたからである。

【0116】 レーザ光照射前後で吸光度特性を測定した結果を図5に示す。図5の破線で示すように、照射前では酪酸クロベタゾン粉末の懸濁による散乱ロス（波長依存性の無い特性）のみだけが観測されていたが、図5の実線及び一点鎖線で示すように、照射時間の増加とともにになって酪酸クロベタゾン自身の吸光度特性が出現してきた。これは、物質固有の性質が溶解液中で観測されている状態であり、酪酸クロベタゾンの粒子が微粒子化していることを示している。なお、図5において、実線は、レーザ光照射して10分後に測定した吸光度特性であり、一点鎖線は、レーザ光照射して20分後に測定した吸光度特性である。

【0117】 またレーザ光照射後に溶解液を観察したところ、溶解液は透明となっていた。これより、難溶性薬剤である酪酸クロベタゾンが水に擬似的に可溶化されていることが分かった。

【0118】 なお、この微粒子化した溶解液についてレーザ光照射後の吸光度特性の経時変化を測定したところ、図6に示すように6日後でも微粒子の凝集による沈殿が少なく、比較的安定性が高いことが伺えた。また図6に示す処理直後（一点鎖線）及び6日後（実線）の紫外吸光カーブが同様であり、また図3の溶解した酪酸クロベタゾン自身の特性とも同様であることから、処理後においても酪酸クロベタゾンに変質が起こっていないと判断できる。すなわち、355 nm（YAG 3倍高調波）において、照射前後の吸光度特性に変化がみられず、最長波長 $\lambda_0$ より70 nm程度長い波長を選択すれば、高強度の照射光でも光化学反応を避けることが可能であることを示している。なお、破線で示す吸光度特性は、レーザ光照射前のものである。

【0119】 以上のように、酪酸クロベタゾンの微量溶解液の吸光度測定から最長波長 $\lambda_0$ を求め、微粒子化のために、最長波長 $\lambda_0$ より長い波長である355

n mを選択し、2光子吸収の生じない照射光強度において微粒子化処理が実現できることが分かった。また、溶解液中では、微粒子が、分散した状態で比較的長い間安定していることも判明した。

【0120】(比較例1)

5 【0121】レーザ光源として、248 nmのレーザ光を発するKr-Fレーザを用いた以外は実施例1と同様にして酪酸クロベタゾン溶液にレーザ光照射を行った。その結果、レーザ光照射前後における吸光度特性に変化が観測された。つまりその波長では光化学反応が生じることが分かった。

【0122】(実施例2)

10 【0123】水にカルバマゼピンの粉末を分散させ、充分に攪拌した後に遠心分離で水中を浮遊している粒子を取り除き、カルバマゼピン(carbamazepine)の飽和溶液を調製した。そして、光路長を1 mmとした以外は実施例1と同様にして、その飽和溶液について紫外吸光度特性を測定した。結果を図7の破線で示す。図7に示すように、カルバマゼピンの紫外吸光度特性においては、波長320 nm以上でほとんど吸収がないことが分かる。

15 【0124】続いて、2 mg/mlの濃度となるようにカルバマゼピンを水に懸濁して懸濁液を調製し、YAGレーザの3倍波( $\lambda_1 = 355 \text{ nm}$ , 430 mJ/cm<sup>2</sup>Pulse, FWHM=4 ns, 20 Hz, 照射時間15分)を懸濁液に照射したところ、被処理液が更に濁る状態になり、結果的に非常に大きな体積の沈殿物になった。この沈殿物は、水分子を多く含んだ状態で微粒子が凝集沈殿したものである。この一部を取り出し純水に懸濁したところ、処理前のサンプルではなかなか溶解しなかったものが、瞬時に溶解した。これは、サンプルがレーザによって粉碎され、粒径が小さくなり溶解性が向上したために生じた現象と考えられる。このことから、レーザ光照射によりカルバマゼピンが粉碎され、粒径が小さくなったものと考えられる。

20 【0125】次に、処理後の沈殿物を飽和に近い状態まで水中に溶解させ、そ

の溶解液について紫外吸光度特性を測定した。結果を図7の実線で示す。図7に示すように、レーザ光照射前後の溶解液についての紫外線吸光度特性を比較すると、両者の紫外線吸収特性は非常に類似しており、光照射による光化学反応は問題になるほど生じていないことが分かる。

5 【0126】 以上のことから、カルバマゼピンの光粉碎が、上記レーザ光照射条件で、光化学反応なしに達成できることが分かった。

【0127】 (実施例3)

【0128】 カルバマゼピンを水に懸濁して  $1 \text{ mg} / \text{m l}$  の濃度の懸濁液を  $2 \text{ m l}$  用意し、これを石英角セル ( $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ ) に入れて、微粒子化のためのレーザ光照射を行った。レーザ光照射はYAGレーザの3倍波 ( $\lambda_1 = 355 \text{ nm}$ ,  $310 \text{ mJ/cm}^2/\text{Pulse}$ ,  $\text{FWHM} = 4 \text{ ns}$ ,  $20 \text{ Hz}$ ) で15分間行った。レーザ光照射後、カルバマゼピンについて、実施例1で用いた汎用型分光光度計により吸光度 (A1) を測定した。結果を図8の破線で示す。

【0129】 続いて、界面活性剤を添加した場合の微粒子化に及ぼす影響を調査した。界面活性剤としてはTween20を使用し、原液の1000分の1、100分の1、10分の1の濃度となるように水に希釈した界面活性剤液を作製し、上記懸濁液  $1.9 \text{ m l}$  と各濃度の界面活性剤液  $0.1 \text{ m l}$  を混合し、それぞれ  $2 \text{ m l}$  の被処理液とした。そして、上記と同様にして各被処理液にレーザ光を照射し、レーザ光照射後の界面活性剤の濃度と、推定される吸光度 (A1) との関係を求めた。結果を図8に示す。図8中、実線が1000分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液、一点鎖線が100分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液、二点鎖線が10分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液の吸光度特性を示す。なお、点線は、レーザ光照射前の懸濁液の吸光度特性を示す。

【0130】 なお、上記汎用型分光光度計で測定した吸光度の測定値 (R) は、微粒子化されたカルバマゼピン自身の光吸收 (A1)、光散乱 (S)、及び添加

した界面活性剤の光吸収（A<sub>2</sub>）を含む。A<sub>1</sub>は、カルバマゼピンの微粒化状態を示しており、光吸収が大きいほどカルバマゼピンの平均粒径が小さいと推定される。そこで、処理後のカルバマゼピンの粒径を評価するため、図8における縦軸の吸光度は、各波長の光散乱による吸光度の増大分(S)がカルバマゼピンの吸5 収の無い500 nmの測定値(S<sub>1</sub>)であると近似し、A<sub>1</sub> = R - A<sub>2</sub> - S<sub>1</sub>の演算を用いて吸光度の測定値Rを吸光度A<sub>1</sub>に補正して表示してある。

【0131】 図8に示すように、界面活性剤の添加濃度が高いほど、カルバマゼピン自身の吸光度が大きく出現する傾向があることから、界面活性剤の添加には、カルバマゼピンの微粒子化効率を向上させる効果があると推測される。また10 、このカルバマゼピンの飽和溶解液の吸光度特性よりも、微粒子化処理されたカルバマゼピンの吸光度が大きいことから、微粒子化処理により、カルバマゼピンの粒径がサブミクロン以下の大きさになっているものと推測される。更に、界面活性剤を添加していない場合、及び界面活性剤を添加した場合のいずれの場合も、吸光度特性カーブの形状が互いに類似していることから、レーザ光照射により15 光化学反応は起こっていないものと考えられる。

【0132】 (実施例4)

【0133】 カルバマゼピンに代えて酪酸クロベタゾンを用いた以外は実施例3と同様にして被処理液にレーザ光を照射した。そして、実施例3と同様にして、レーザ光照射後の吸光度特性を測定した。結果を図9に示す。図9中、実線が20 1000分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液、一点鎖線が100分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液、二点鎖線が10分の1の濃度の界面活性剤液を使用した被処理液の吸光度特性を示す。なお、破線は、界面活性剤を使用しない被処理液の吸光度特性を示す。

【0134】 図9に示すように、この被処理液では、酪酸クロベタゾンの微粒子化を行うために400 mJ/cm<sup>2</sup>Pulse程度のレーザ光照射強度を必要とするところ、実際のレーザ光照射強度は310 mJ/cm<sup>2</sup>Pulseであるため、界面25

活性剤の添加がない場合にはほとんど酪酸クロベタゾン自身の光吸収、つまり微粒子化が観測されない。しかしながら、界面活性剤の添加濃度を高くするほど、光吸収が大きく出現する傾向にあることから、粒径がサブミクロン以下の微粒子が生成されていると推測される。

5 【0135】 以上のことから、界面活性剤の添加に、この酪酸クロベタゾンにおいて微粒子化処理の効率を向上させる効果があることは実施例3のカルバマゼピンと同様であるが、界面活性剤の添加には更に、微粒子化現象の生じる光照射強度のしきい値を低くする効果があると考えられる。微粒子化現象のしきい値を低くすることは、特に光化学反応を避けたい場合に有用である。

10 【0136】 本発明による微粒子の製造方法及び製造装置についてさらに説明する。

【0137】 図10は、本発明による微粒子の製造装置に関する第2実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。図10に示すように、本微粒子製造装置6は、被処理液52を収容するためのチャンバ53を備えている。チャンバ53は、例えば石英で構成されている。被処理液52は、溶媒である水54と、水54中に懸濁される有機化合物である難溶性薬物55とから構成されている。また、難溶性薬物55は、水54中に極僅かに溶解される溶解物質と、水54に溶解されない非溶解物質（固体物）とから構成される。難溶性薬物55としては、例えば、ステロイド外用薬である酪酸クロベタゾンや、抗てんかん薬であるカルバマゼピン、鎮痛薬であるイブプロフェン等が挙げられる。

【0138】 また、微粒子製造装置6は、チャンバ53内の被処理液52に所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源61を備えている。レーザ光源61は、微粒子化対象の有機化合物である薬物55の吸光帯とは異なる波長（好ましくは吸光帯よりも長い波長）であって、溶媒である水54に対して作用する波長（好ましくは水54が吸収する波長）のレーザ光を出射することが可能な光源である。このレーザ光源61としては、レーザ光に設定すべき波長があらかじめ分かっ

ている場合には、波長固定レーザ光源を用いることができる。あるいは、レーザ光源 6 1 として、レーザ光の波長を変化させることができ可能な波長可変レーザ光源を用いても良い。この場合、有機化合物の吸光帯や、溶媒に対して作用する光の波長などに基づき、適切な波長のレーザ光を適宜に設定して照射することができる。

5

【0139】 また、レーザ光源 6 1 に対し、必要に応じて、レーザ光源 6 1 から出射されるレーザ光の照射光強度を調整する照射光強度調整手段が設けられる。照射光強度調整手段としては、例えば高い光耐圧のある減衰フィルタや光干渉・反射を利用した光減衰器などが挙げられる。図 10においては、レーザ光源 6 1 とチャンバ 5 3との間に、減衰フィルタなどの照射光強度調整器 6 1 a を配置した例を示している。またチャンバ 5 3 を挟んでレーザ光源 6 1 の反対側の所定位置には、レーザ光源 6 1 から出射されチャンバ 5 3 を透過するレーザ光の透過光強度を測定する透過光強度測定装置 6 2 が配置されている。

10

【0140】 さらに、微粒子製造装置 6 は、チャンバ 5 3 内の吸光帯を測定できるモニタ用吸光帯測定装置 6 4 を備えている。モニタ用吸光帯測定装置 6 4 は、チャンバ 5 3 を収容するボックスと、ボックス内に設けられる分光用光源及び光検出器とを備えており、チャンバ 5 3 内の被処理液 5 2 での吸光度を測定して難溶性薬物の微粒子化状態をモニタすることができるようになっている。

15

【0141】 このように、モニタ用吸光帯測定装置 6 4 で被処理液 5 2 の吸光帯変化をモニタすることにより、薬物 5 5 の微粒子化状態がモニタされる。このとき、微粒子化状態に応じてレーザ光照射の停止・継続を決定するなど、被処理液 5 2 への良好なレーザ光照射時間や照射条件を決定する際に参考することができ、難溶性薬物 5 5 への必要以上のレーザ光照射を回避できるという役割を果たす。また、この測定装置 6 4 のボックスには、レーザ光源 6 1 から出射されたレーザ光がチャンバ 5 3 を経て透過光強度測定装置 6 2 に到達するようにレーザ光通過口または通過窓が形成されている。なお、図 10においては、測定装置 6 4

20

25

の具体的な構成について図示を省略している。

【0142】 レーザ光源61、モニタ用吸光帯測定装置64、照射光強度調整器61a、及び透過光強度測定装置62には、コンピュータなどからなる制御装置63が電気的に接続されている。制御装置63は、上記した製造装置6の各部の動作を制御する。

【0143】 次に、図10に示した微粒子製造装置6を用いた本発明による微粒子の製造方法について、図11のフローチャートを用いて説明する。

【0144】 まず水54と難溶性薬物55とを混合した後、攪拌して被処理液52を調製することによって被処理液52を準備する。被処理液52においては、攪拌により、難溶性薬物55の一部が水54に溶解されて溶解物質となり、残りは、水54に溶解されずに非溶解物質となる。続いて、微粒子製造用チャンバー53内に被処理液52を導入する(ステップS701)。そして、有機化合物である薬物55の吸光帯とは異なる波長であって、溶媒である水54に対して作用する波長により、レーザ光源61から被処理液52へと照射するレーザ光の波長 $\lambda_2$ を設定する(S702)。このレーザ光の波長としては、好ましくは薬物55の吸光帯よりも長い波長、さらに好ましくは赤外域の波長、が選択される。

【0145】 溶解物質である薬物55の吸光帯の最長波長 $\lambda_0$ がわかっている場合には、その波長 $\lambda_0$ を参照して、微粒子製造に用いるレーザ光の波長 $\lambda_2$ を決定することが好ましい。例えば、波長 $\lambda_2$ は、最長波長 $\lambda_0$ よりも長い波長であつて、溶媒である水54に対して作用する波長が選択される。

【0146】 そして、制御装置63によってレーザ光源61が制御され、レーザ光源61において、照射するレーザ光波長が上記のようにして決定したレーザ光波長 $\lambda_2$ に設定される。また、波長 $\lambda_2$ があらかじめ設定されている場合には、その波長 $\lambda_2$ のレーザ光を射出する波長固定レーザ光源をレーザ光源61としても良い。

【0147】 ここで、レーザ光照射波長 $\lambda_2$ は、900nm以上の波長である

ことが好ましい。あるいは、レーザ光照射波長 $\lambda_2$ は、溶媒の吸光帶の波長であることが好ましい。これにより、後述するように、溶媒に対するレーザ光の作用による有機化合物の微粒子化を充分に実現しつつ、溶媒中の有機化合物における光化学反応の発生を確実に防止することができる。

【0148】 次に、レーザ光照射波長 $\lambda_2$ はそのままにして、微粒子製造時のレーザ光の照射光強度を決定する(S703)。まずレーザ光源61により、微粒子製造用チャンバ53にレーザ光を照射し、微粒子製造用チャンバ53を透過するレーザ光の透過光強度を透過光強度測定装置62で測定する。そして、微粒子製造用チャンバ53を透過したレーザ光の透過光強度を透過光強度測定装置62で測定しながら、照射光強度調整器61aによりチャンバ53に照射されるレーザ光の照射光強度を変える。こうしてレーザ光の照射光強度とレーザ光の透過光強度との関係が得られる。

【0149】 ここで、難溶性薬物55に2光子吸収が生じる場合には、レーザ光の透過光強度の急激な変化が観測される。よって、上記のように照射光強度と透過光強度との関係を測定することにより、難溶性薬物55で2光子吸収が生じない照射光強度を容易に決定することができる。そして、制御装置63により照射光強度調整器61aが制御され、レーザ光の照射光強度が、上記のようにして決定した2光子吸収が生じる照射光強度より小さい照射光強度となるように調整される。

【0150】 有機化合物に2光子吸収が生じる照射光強度を持つレーザ光を薬物55などの有機化合物に照射した場合、光化学反応を起こさせない波長のレーザ光を用いたにも関わらず、2光子吸収によって有機化合物に光化学反応が生じる場合がある。これに対して、2光子吸収が生じる照射光強度未満の照射光強度を持つレーザ光を有機化合物に照射することで、有機化合物における光化学反応をより確実に防止することができる。

【0151】 この状態で、制御装置63によりレーザ光源61を作動させ、レ

一<sup>レ</sup>ザ光源6 1から出射された波長 $\lambda_2$ のレーザ光を微粒子製造用チャンバ5 3に照射させる。これにより、チャンバ5 3内の被処理液5 2において、難溶性薬物5 5が微粒子化され、難溶性薬物5 5の微粒子が製造される(S 7 0 4)。

【0 1 5 2】 ここで、難溶性薬物5 5が医薬品の場合は、微粒子の製造時に、必要以上のレーザ光照射を避けるよう処理をすることが求められる。そのため、被処理液5 2について、レーザ光照射時間に対する被処理液5 2の吸光度変化をモニタ用吸光帯測定装置6 4で測定することによって微粒子化状態をモニタし、目的の処理が達成されたか判断する。そして、目的の処理が達成された場合にはレーザ光の照射を止め、目的の処理が達成されていない場合にはレーザ光の照射を継続する(S 7 0 5、S 7 0 6)。

【0 1 5 3】 具体的には、目的の処理が達成されたかどうかは、レーザ光源6 1により被処理液5 2に対してレーザ光照射を行い、モニタ用吸光帯測定装置6 4で測定された吸光帯変化を測定することにより判断し、吸光帯の時間変化がほとんど見られなくなった場合に目的の処理が達成できたものとすればよく、処理時間は、レーザ光照射を開始してから、レーザ光照射時間に対して吸光帯がほとんど変化しなくなるまでの時間とすればよい。

【0 1 5 4】 本実施形態による微粒子の製造方法及び製造装置の効果について説明する。

【0 1 5 5】 上記した微粒子の製造方法及び製造装置によれば、有機化合物の吸光帯とは異なり、水5 4などの溶媒に作用する波長(好ましくは溶媒が吸収する波長)のレーザ光を照射して、有機化合物の微粒子化を実現している。これにより、溶媒中の有機化合物における光化学反応の発生を充分に防止しつつ、有機化合物を微粒子化することができる。特に、有機化合物がその一部のみ溶媒に溶解するもの、すなわち、溶媒に難溶であるか、もしくは溶媒に不溶なものである場合には、レーザ光照射を用いて有機化合物を微粒子化することにより、有機化合物を、溶媒に対して擬似的に可溶化させることができるとなる。したがって、難

溶または不溶の有機化合物の微粒子を含む液体を製造することができる。

【0156】 すなわち、上記した実施形態では、難溶性薬物55をレーザ光照射によって微粒子化することで、難溶性薬物55が擬似的に水54中に可溶化される。また難溶性薬物55が微粒子化されても、難溶性薬物55の水54中における可溶化状態を長期間にわたって安定に保持することができる。

【0157】 さらに、レーザ光として、難溶性薬物55の吸光帯とは異なる波長のレーザ光を用い、レーザ光を薬物55に直接に作用させるのではなく、そのレーザ光を溶媒である水54に作用させることによって薬物55を微粒子化している。したがって、水54中の薬物55における光化学反応の発生を充分に防止して、薬物55の持つ薬効を失うことなく微粒子化を達成することができる。

【0158】 また、被処理液52中に含まれている薬物55などの有機化合物の吸光特性に関係なく、水54などの溶媒に作用（例えば吸収）がある波長のレーザ光だけで微粒子化処理が実現できる。この場合、有機化合物の吸光帯の波長に合わせてレーザ光波長を設定する方法等に比べて、微粒子製造装置6に使用される光源の波長が限定できる。したがって、微粒子製造に適した特定波長のレーザ光源を開発でき、大量処理や処理コストの面で有用である。このような光源としては、例えば半導体レーザ光源が考えられる。例えば、溶媒が水であれば、有機化合物にかかわらず、水の吸収帯の波長、またはそれに基づいて設定された波長のレーザ光を出射するレーザ光源を用いることができる。

【0159】 具体的なレーザ光波長については、900nm以上の波長とすることにより、有機化合物における光化学反応による不純物の生成が充分に抑制される条件で、有機化合物の微粒子化処理を実現することができる。また、レーザ光波長を溶媒の吸光帯の波長とすることにより、レーザ光を溶媒に対して充分に吸収させて、高効率で微粒子化を達成することができる。

【0160】 また、難溶性物質または不溶性物質であっても、上記した製造方法及び装置によって製造される本発明による微粒子によれば、擬似的に可溶化さ

せることが可能となる。

【0161】 薬物などの有機化合物の溶媒としては、上記したように水を用いることが好ましい。あるいは、水以外の溶媒を用いても良い。そのような溶媒としては、1価アルコールであるエチルアルコール、2価アルコールであるグリコール類（プロピレンジコール、ポリエチレンジコール等）、3価アルコールであるグリセロールなどがある。また、植物油であるダイズ油、トウモロコシ油、ゴマ油、ラッカセイ油なども溶媒として用いることができる。これらの溶媒は、注射剤として使用する場合に、非水性注射剤の有機溶媒として好適に用いることができる。

【0162】 図12は、溶媒の代表的な吸収ピーク波長（nm）及び吸光度（全て、光路長1cm換算の値を吸光度としている）を示す表である。この表では、医薬品として添加が認可されている溶媒である水、ダイズ油、トウモロコシ油、エチルアルコール、ポリエチレンジコール400、及びグリセロールについて吸収ピーク波長及び吸光度を示している。また、図13、図14、図15は、エチルアルコール、ポリエチレンジコール400、及びグリセロールの吸光度の波長依存性を示すグラフである。

【0163】 これらの吸収ピーク波長は、いずれも900nm以上であり、このようなピーク波長、あるいはその近傍の波長にレーザ光の波長 $\lambda_2$ を設定することにより、レーザ光を溶媒に充分に吸収させて、溶媒中にある有機化合物を高効率で微粒子化することができる。例えば、溶媒として水を用いている場合、レーザ光の波長 $\lambda_2$ を1450nm、1940nmなどに設定することが好ましい。

【0164】 ここで、上記した微粒子化処理においては、被処理液52を冷却しつつレーザ光を被処理液52に照射することが好ましい。これにより、レーザ光を照射した際の熱分解による薬物55などの有機化合物の劣化等を防止することができる。

【0165】 また、上記したように、2光子吸収が生じる照射光強度未満の照射光強度を持つレーザ光を被処理液52に照射することが好ましい。これにより、難溶性薬物55に生じる光化学反応がより充分に防止され、難溶性薬物55の変質がより充分に防止される。

5 【0166】 また、被処理液52中に含まれる薬物55などの有機化合物は、その融点が250°C以下であることが好ましい。このように融点が低い有機化合物は、レーザ光が溶媒に対して作用することによって微粒子化しやすい。したがって、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。

10 【0167】 すなわち、レーザ光を溶媒に作用させることによって有機化合物を微粒子化する上記方法では、有機化合物での分子間力が強い場合には、有機化合物を微粒子化することが難しい。これに対して、融点が250°C以下の有機化合物は、比較的分子間力が弱い物質であり、したがって、レーザ光照射によって好適に微粒子化することができる。

15 【0168】 上記のようにして得られる難溶性薬物55の微粒子は、水54に擬似的に可溶化されているだけでなく、難溶性薬物55の持つ薬効を失うことなく充分に保持している。このため、難溶性薬物55の微粒子化前の形態では評価できなかった物理化学的研究、スクリーニングなどの候補化合物の探索、決定や、ADME試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究、及び臨床試験などができるようになる。

20 【0169】 したがって、入手した化合物ライブラリーや新規に合成された薬物、あるいは天然物が水に対して難溶であったとしても、投資を無駄にすることがない。また難溶性薬物55の微粒子は、微粒子化前の状態に比べて充分に大きな表面積を有している。したがって、生体組織への吸収性が向上し、生体に対する即効性を有するようになる。また上記微粒子製造方法により、極めて多種類の

生体に投与可能な薬物を得ることができるために、薬物の投与選択性を飛躍的に拡大することができる。また、このような微粒子化処理は、薬物以外の有機化合物に対しても有効である。

【0170】 なお、上記した製造方法においては、レーザ光の照射前または照射中に、被処理液52において薬物の微粒子を安定して分散させる安定化剤を添加することが好ましい。このように被処理液52に安定化剤を添加すると、安定化剤により難溶性薬物55が水54中に安定して分散されるため、微粒子の製造効率を向上させることができる。上記安定化剤は界面活性剤であることが好ましい。この場合、微粒子の製造効率を向上させることができる。

【0171】 安定化剤は、難溶性薬物55を水54中で分散させる性質を有し、かつ生体に悪影響を与えないものであればよく、このような安定化剤としては、「医薬品添加物辞典」、あるいは「医薬品添加物ハンドブック」に記載されているもの、例えばポリソルベート類、ソルビタンエステル類、トリエタノールアミン、シクロデキストリン、アルブミン等が挙げられる。

【0172】 なお、上述した製造方法においては、微粒子の製造時に被処理液52の吸光度変化をモニタ用吸光帯測定装置64で測定し、目的の処理が達成された場合にレーザ光の照射を停止するようにしたが、微粒子の製造前に、あらかじめ被処理液52と同一の被処理液についてレーザ光照射による処理時間を決定してもよい。処理時間の決定は、上記したように、モニタ用吸光帯測定装置により有機化合物の吸光帯を測定し、レーザ光照射を開始してから、吸光帯の時間変化がほとんど見られなくなるまでの時間とすればよい。ただし、微粒子の製造前にあらかじめ処理時間を決定している場合は、微粒子の製造時において、その処理時間が経過した時点でレーザ光の照射を止めればよい。したがって、このような場合には、モニタ用吸光帯測定装置64を設置せず、微粒子の製造時に測定装置64で被処理液52中の薬物の微粒子化状態をモニタしなくてもよい。

【0173】 次に、本発明に係る注射剤の製造方法の実施形態について説明す

る。

【0174】 まず、図10に示した微粒子製造装置6を用いて、注射用水54に擬似的に可溶化された難溶性薬物55の微粒子を含む液体を製造する。この液体の製造方法は、上述した微粒子の製造方法と同様である。なお、難溶性薬物55のレーザ光照射前または照射中に、被処理液52に安定化剤を添加しても良いのは、上述した微粒子製造方法と同様である。

【0175】 続いて、この液体に等張化剤を添加して注射剤を製造する。ここで、液体に添加される等張化剤は、生体の血液と注射液の浸透圧を等しくするよう調整する機能を有しております、このような等張化剤としては、例えばショ糖、生理食塩水などが挙げられる。なお、等張化剤の存在下で難溶性薬物の微粒子を製造しても良い。

【0176】 このような製造方法によれば、難溶性薬物55をその光化学反応を充分に防止しながら注射用水54に可溶化できる。このため、難溶性薬物55であっても、注射剤として製造することができる。また難溶性薬物55が微粒子化されるため、生体に対して即効性のある注射剤を製造することができる。

【0177】 こうして製造される注射剤は、難溶性薬物55の薬効を充分に保持した薬物微粒子を含んでいるため、難溶性薬物55と同様の薬効を呈することができる。また、難溶性薬物55が微粒子化されて微粒子の表面積が増大するため、その微粒子は、生体に対して高い吸収性を有する。このため、この注射剤は、生体に注射した場合に即効性を有する。

【0178】 なお、上述した製造装置6においては、制御装置63が、レーザ光源61、モニタ用吸光帯測定装置64、照射光強度調整器61a、及び透過光強度測定装置62を制御しているが、制御装置63は、必ずしも必須ではない。したがって、操作者が、上記レーザ光源61、モニタ用吸光帯測定装置64、照射光強度調整器61a、及び透過光強度測定装置62を制御するようにしてもよい。

【0179】 また、上記製造装置 6においては、微粒子製造用チャンバ 5 3の材質が石英となっているが、チャンバ 5 3は、必ずしも石英に限られるものではない。ただし、このチャンバ 5 3の材質としては、難溶性薬物 5 5において 2 光子吸収が生じる照射光強度のレーザ光を、2 光子吸収が生じない照射光強度のレーザ光より大きく吸収するものを用いることが好ましい。このようなチャンバ 5 3の材質としては、石英以外に、例えばシリコン等の半導体基板によるチャンバ、合成石英、ガラス、高分子（ポリマー）などが挙げられる。

【0180】 さらに、照射波長決定用吸光帯測定装置を用いて難溶性薬物 5 5 の吸光帯を測定する場合には、そのために被処理液 5 2 中の溶媒として水が用いられることが好ましいが、これには限定されない。このような溶媒としては、上述したように、エチルアルコール等の水溶性の有機溶剤、あるいは植物油を用いることも可能である。

【0181】 また、ある薬物が水に全く溶解しない、即ち水中でその薬物の吸光帯を測定することができない不溶性薬物である場合には、その薬物の一部を溶解させて吸光帯を測定できるようにするために、水に代えて、例えばエチルアルコール、アセトン、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、又はそれら有機溶媒と水との混合液を用いて、別途、分光光度計によりその吸光帯を測定し、適切な微粒子製造用レーザ光照射波長を決定することができる。

【0182】 ただし、有機溶媒を用いると、水を用いる場合に比べて吸光帯の最長波長がシフトする傾向がある。このため、薬物の吸光帯を測定する場合には、溶媒として有機溶媒と水との混合液を用いることが好ましい。また薬物にレーザ光を照射してその微粒子を製造する場合は、生体への悪影響を防止する観点から、溶媒として水などの所定の溶媒を用いる必要がある。

【0183】 また、上記実施形態では、薬物として酪酸クロベタゾンやカルバマゼピン等の難溶性、あるいは不溶性薬物が挙げられているが、これら難溶性、あるいは不溶性薬物に限定されない。さらに、上記実施形態では、薬物として、

医薬品物質である酪酸クロベタゾンやカルバマゼピンが用いられているが、本発明の微粒子製造方法及び注射液の製造方法は、上記医薬品物質のみならず医薬品候補物質（天然物、化合物ライプラリー等）、あるいは医薬部外品、化粧品等にも適用可能である。

5 【0184】 次に、実施例により、本発明の内容をより具体的に説明するが、本発明は、この実施例に限定されるものではない。

【0185】 本実施例においては、難溶性薬物として、副腎皮質ホルモンである酪酸クロベタゾン（Clobetasone Butyrate）の微粒子化を試みた。酪酸クロベタゾン粉末を濃度0.5 mg/mlで超音波を用いて水中に10分間懸濁した後、得られた懸濁液（酪酸クロベタゾン懸濁液）3 mlを石英製で1 cm × 1 cm × 4 cmの角セルに入れた。また、角セル中の懸濁液に均等なレーザ光照射が可能なように、液を攪拌するための攪拌マグネットスティックを入れた。懸濁液の温度は、温度依存性に関する実験以外では、すべて室温25°Cとした。

15 【0186】 また、本実施例では、レーザ光照射による微粒子化及び光化学反応の波長依存性を調査する必要性から、連続的に波長可変なOPOパラメトリック発振器を微粒子化のための光源として用いた。照射レーザ光のパルス幅はFWHM 4 ns、繰返し周波数は10 Hzとした。

20 【0187】 図16は、上述した方法を用いた微粒子化処理の前後での酪酸クロベタゾン懸濁液の吸光度の波長依存性を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は光の波長（nm）を、縦軸は懸濁液の吸光度を示している。また、グラフAはレーザ光照射前の吸光特性を示し、グラフBはレーザ光照射後（微粒子化処理後）の吸光特性を示している。

25 【0188】 グラフAに示すように、微粒子化処理前の酪酸クロベタゾン懸濁液では、その吸光特性は、ほとんど光散乱損失によるものとなり、波長依存性が小さい平坦な吸光特性となっている。この懸濁液に対し、酪酸クロベタゾンを微粒子化するため、波長1064 nm、パルス当たりの照射光強度1700 mJ/

c m<sup>2</sup>のYAGパルスレーザ光を1時間照射した。この照射処理後では、グラフBに示すように、酪酸クロベタゾン自体の吸光特性が出現するようになった。この現象は、懸濁液の微粒子化が、サブマイクロメーターオーダーまで進行したことと示している。

5 【0189】 次に、レーザ光の照射波長を変えて実験を行うとともに、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、レーザ光照射による微粒子化処理後の酪酸クロベタゾンの純度（SIGMA製、最低純度98%を使用）を測定し、そのレーザ光波長依存性を調べた。各波長でのレーザ光照射強度は、図16に示したようなサブマイクロメータオーダーの微粒子化が観測できるレベルに選定し、1時間のレーザ光照射処理を行った。

【0190】 図17は、微粒子化処理後の酪酸クロベタゾン純度のレーザ光波長依存性を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は懸濁液に照射するレーザ光の波長（nm）を、縦軸は酪酸クロベタゾン純度（%）を示している。

15 【0191】 なお、照射するレーザ光の波長が500～800nmの範囲では、非常に高出力の光強度でなければ酪酸クロベタゾンの微粒子化を行うことができない。そのため、グラフが示すように、酪酸クロベタゾンの一部が光化学反応を引き起こし、大幅な純度の劣化が観測された。また、波長500nm以下では、微粒子化処理に必要な光強度が比較的小さいため劣化も小さいが、1光子あたりのエネルギーが大きく、また酪酸クロベタゾンがレーザ光を直接吸収するため、同様に光化学反応が起きる。その結果、劣化が起り薬物処理に許容される不純物の生成率とはなっていない。

20 【0192】 これに対して、図17に示すように、波長900nm以上の赤外レーザ光を用いて微粒子化処理を行うことにより、薬物などの有機化合物における光化学反応の発生がほとんどない条件で微粒子化処理を実現することが可能である。なお、光強度が高すぎると熱分解による純度の劣化も考えられるので、そのような場合には、被処理液を冷却することによってその温度を低くすることが

好ましい。

【0193】 図18は、赤外波長領域における酪酸クロベタゾンの吸光特性を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は光の波長（nm）を、縦軸は酪酸クロベタゾンの吸光度を示している。また、グラフCは流動パラフィンのみでの吸光特性を示し、グラフDは酪酸クロベタゾン及び流動パラフィンの混合液での吸光特性を示している。

5

【0194】 ここでは、ヌジョール法を用いて赤外波長領域における酪酸クロベタゾンの吸光特性の測定を行った。ヌジョール法は、粒子状のサンプルに流動パラフィンを添加し、乳鉢ですりつぶしてオイル状に加工し、その混合液と、流動パラフィンとの吸光特性の差からサンプル自体の吸光特性を評価する方法である。吸光度の測定においては、光路長100μmの石英セルを用いた。

10

【0195】 グラフDに示すように、酪酸クロベタゾン及び流動パラフィンの混合液の吸光特性には、光散乱と若干の吸光帯とが現れている。この吸光特性をグラフCに示す流動パラフィンのみでの吸光特性と比較すると、矢印P、Qで示された1700nm帯及び2300nm帯の吸光帯で両者は合致している。このことから、900～2500nmの波長域においては、酪酸クロベタゾン自体には大きな吸光帯はなく、したがって、この波長域のレーザ光を微粒子化処理のために照射したとしても、酪酸クロベタゾンにおける光化学反応の発生は充分に小さいと考えられる。

15

20

【0196】 次に、レーザ光波長420～2150nmの波長範囲において微粒子化効率を求めた。図19は、微粒子化効率のレーザ光波長依存性を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸はレーザ光の波長（nm）を、縦軸は波長570nmにおける微粒子化効率を1として規格化した微粒子化効率を示している。

25

【0197】 ここで、微粒子化効率の算出手法としては、まず、微粒子化の度合を示す酪酸クロベタゾンの吸光度を求め、照射光強度で割り算し、さらに波長

570 nmにおける微粒子化効率で規格化して各波長の微粒子化効率を比較した。また、この図19には、水の吸光度の波長依存性のグラフを微粒子化効率のデータと対応させて示している。

【0198】 このグラフに示すように、照射するレーザ光の波長が570 nmのときに微粒子化効率が最も悪く、波長420～600 nmでも大きな差はない。一方、波長900 nm以上では効率良く微粒子化が行われている。また、水は960 nm、1450 nm、1940 nmに吸光帯を持っているが、水に吸収がある波長において微粒子化効率が特に高くなることが判明した。このことは、レーザ光照射による微粒子化処理が、近赤外の波長域において酪酸クロベタゾンなどの有機化合物には光の吸収がなくても、水などの溶媒に作用する（吸収がある）波長を選択すれば、微粒子化処理が可能であることを示している。

【0199】 本発明による微粒子、その製造方法、及び製造装置、並びに注射剤及びその製造方法は、上記した実施形態及び実施例に限られるものではなく、様々な変形が可能である。

【0200】 図20は、図10に示した微粒子の製造装置の変形例を示すプロック図である。本微粒子製造装置6において、水54と難溶性薬物55とから構成される被処理液52を収容するチャンバ53、レーザ光源61、照射光強度調整器61a、透過光強度測定装置62、制御装置63、及びモニタ用吸光帯測定装置64については、図10に示した構成と同様である。

【0201】 本構成例においては、チャンバ53の下部に、被処理液52をチャンバ53から抜き出す抜水管56が接続されている。抜水管56には、バルブ58と、チャンバ53から排出される被処理液52を透過し被処理液52から難溶性薬物55の非溶解物質を分離する分離フィルタ57とが設置されている。また微粒子製造装置6は、吸光帯分析用チャンバ59を含む照射波長決定用吸光帯測定装置60を備えている。

【0202】 そして、抜水管56は、照射波長決定用吸光帯測定装置60の吸

光帯分析用チャンバ59に接続されている。従って、バルブ58を開くと、微粒子製造用チャンバ53内の被処理液52の一部が抜水管56よりチャンバ53から抜き出され、分離フィルタ57により、被処理液52から難溶性薬物55の非溶解物質（固体物）が分離される。そして、分離フィルタ57を透過した溶解物質を含む被処理液52が吸光帯分析用チャンバ59に導入され、照射波長決定用吸光帯測定装置60により水54に溶解した溶解物質の吸光帯が測定されるようになっている。

【0203】 このように、製造装置6が照射波長決定用吸光帯測定装置60を備えることにより、吸光帯が不明な難溶性薬物55についても、チャンバ53から排出される被処理液52を吸光帯分析用チャンバ59に導入して直ちにその吸光帯を測定することができる。このようにして測定された吸光帯は、例えば、レーザ光源61から被処理液52へと照射するレーザ光の波長を決定する際に参照することができる。

【0204】 また、吸光帯分析用チャンバ59に導入される被処理液52からは、分離フィルタ57により非溶解物質が確実に除去されるため、溶解物質の吸光帯を的確に測定することができる。なお、抜水管56、分離フィルタ57、バルブ58、吸光帯測定装置60により照射波長決定用吸光帯測定手段が構成されている。また、このような吸光帯測定手段については、薬物55の吸光帯が既知の場合や、レーザ光の波長があらかじめ設定されている場合など、不要であれば、図10に示したように設けない構成としても良い。

【0205】 照射波長決定用吸光帯測定装置60、レーザ光源61、モニタ用吸光帯測定装置64、照射光強度調整器61a、及び透過光強度測定装置62には、コンピュータなどからなる制御装置63が電気的に接続されている。制御装置63は、上記した製造装置6の各部の動作を制御する。

【0206】 図21は、図20に示した微粒子製造装置6を用いた微粒子の製造方法を示すフローチャートである。図21に示す製造方法でのステップS80

1～S 806は、図11に示した製造方法でのステップS 701～S 706と同様であるが、照射光波長 $\lambda_2$ を決定するステップS 802において溶解液の吸光帯測定を行っている点が異なる。

【0207】 すなわち、図20に示した構成の製造装置6では、レーザ光の波長を設定する上で必要があれば、微粒子化の対象となる薬物55を含む被処理液52に対して、以下のように、吸光帯の測定を行っても良い。まず、制御装置63により抜水管56に設置されたバルブ58が開かれ、被処理液52の一部がチャンバ53から抜水管56に抜き出される。そして、分離フィルタ57において、被処理液52から難溶性薬物55の非溶解物質が分離され、残りが溶解液として吸光帯分析用チャンバ59に導入される(S 802a)。

【0208】 次に、吸光帯分析用チャンバ59に導入された溶解液中の難溶性薬物55の溶解物質について、吸光帯測定装置60により吸光帯を測定する(S 802b)。測定された吸光帯の結果は、制御装置63に転送され、制御装置63において、溶解物質についての吸光帯の測定結果に基づき、最長波長 $\lambda_0$ が決定される。ここで、吸光帯の最長波長 $\lambda_0$ とは、吸光度特性において、吸光帯の長波長側における山の付け根における波長であって、より長波長の領域での吸光度と比較して、明らかに溶解物質の電子遷移吸収と思われる吸光度の変化が確認できる波長のことを言う。

【0209】 こうして溶解物質である薬物55の吸光帯の最長波長 $\lambda_0$ が決定された後、その波長 $\lambda_0$ を参照して、微粒子製造に用いるレーザ光の波長 $\lambda_2$ が決定される。例えば、波長 $\lambda_2$ は、最長波長 $\lambda_0$ よりも長い波長であって、溶媒である水54に対して作用する波長に決定される(S 802c)。そして、制御装置63によってレーザ光源61が制御され、レーザ光源61において、照射するレーザ光波長が上記のようにして決定したレーザ光波長 $\lambda_2$ に設定される。

【0210】 ただし、この波長 $\lambda_2$ の設定については、薬物55の吸光帯があらかじめ分かっている場合などには、図11に示したように、図21に示すステ

ップS802a～S802cを行わずに波長 $\lambda_2$ を設定しても良い。また、波長 $\lambda_2$ があらかじめ設定されている場合には、その波長 $\lambda_2$ のレーザ光を出射する波長固定レーザ光源をレーザ光源61としても良い。

#### 産業上の利用可能性

5 【0211】 以上説明したように本発明による微粒子の製造方法及び製造装置によれば、有機化合物の吸光帯より長い波長のレーザ光が用いられることで、有機化合物にレーザ光が照射されても、有機化合物における光化学反応を充分に防止しながらその微粒子を製造することができる。

10 【0212】 また、難溶性物質または不溶性物質であっても、本発明の微粒子によれば、擬似的に可溶化させることが可能となる。

【0213】 また、本発明による注射剤によれば、生体に注射した場合に即効性を有するようになる。

15 【0214】 さらに、本発明による注射剤の製造方法によれば、水に不溶であるか、水に一部しか溶解しない薬物であっても注射剤として製造することができる。また、生体に対して即効性を有する注射剤を製造することができる。

20 【0215】 また、被処理液の溶媒中の有機化合物を微粒子化して、その有機化合物の微粒子を製造する際に、有機化合物の吸光帯とは異なる波長であって溶媒に対して作用する所定波長のレーザ光を被処理液に照射する方法及び装置等によれば、被処理液中に含まれる有機化合物の吸光特性にかかわらず、溶媒に作用する所定波長の光を照射することによって有機化合物の微粒子化が実現される。これにより、溶媒中の有機化合物における光化学反応の発生を充分に防止しつつ、有機化合物を微粒子化することができる。

25 【0216】 また、難溶性物質または不溶性物質であっても、本発明の微粒子によれば、微粒子化して擬似的に可溶化させることが可能となる。また、本発明の注射剤によれば、生体に注射した場合に即効性を有するようになる。さらに、本発明による注射剤の製造方法によれば、水に不溶であるか、水に一部しか溶解

しない薬物であっても注射剤として製造することができる。また、生体に対して即効性を有する注射剤を製造することができる。

## 請求の範囲

1. 被処理液の溶媒中の有機化合物を微粒子化して、その有機化合物の微粒子を製造する製造方法であって、  
有機化合物及び溶媒が混合された被処理液を準備する準備ステップと、  
前記有機化合物の吸光帯よりも長い波長のレーザ光を前記被処理液に照射することによって、前記有機化合物を微粒子化するレーザ光照射ステップとを備えることを特徴とする微粒子の製造方法。
2. 前記有機化合物がその一部のみ前記溶媒に溶解するものであることを特徴とする請求項1記載の製造方法。
3. 前記有機化合物が前記溶媒に不溶であることを特徴とする請求項1または2記載の製造方法。
4. 前記レーザ光の前記被処理液への照射光強度を、前記有機化合物において2光子吸収が生じる照射光強度未満とすることを特徴とする請求項1～3のいずれか一項記載の製造方法。
5. 前記被処理液への前記レーザ光の照射中に、前記被処理液中の前記有機化合物の吸光度を測定して前記有機化合物の微粒子化状態をモニタすることを特徴とする請求項1～4のいずれか一項記載の製造方法。
6. チャンバ内の前記被処理液を透過した前記レーザ光の透過光強度を測定しながら、前記チャンバに照射される前記レーザ光の照射光強度を変えることにより、前記有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度を求ることを特徴とする請求項1～5のいずれか一項記載の製造方法。
7. 前記被処理液への前記レーザ光の照射前または照射中に、前記被処理液中で製造される微粒子を前記被処理液中に安定して分散させる安定化剤を前記被処理液に添加することを特徴とする請求項1～6のいずれか一項記載の製造方法。
8. 前記安定化剤が界面活性剤であることを特徴とする請求項7記載の

製造方法。

9. 前記被処理液に前記界面活性剤を添加した後、前記被処理液を希釈して前記微粒子と前記界面活性剤とを分離させ、前記微粒子の凝集体である凝集微粒子を得ることを特徴とする請求項8記載の製造方法。

5 10. 前記レーザ光照射ステップにおいて、前記有機化合物の吸光帯よりも長い波長の前記レーザ光として、前記有機化合物の吸光帯とは異なる波長であって前記溶媒に対して作用する所定波長のレーザ光を前記被処理液に照射することを特徴とする請求項1～9のいずれか一項記載の製造方法。

10 11. 前記レーザ光の波長は、前記溶媒の吸光帯の波長であることを特徴とする請求項10記載の製造方法。

12. 前記レーザ光の波長は、900 nm以上の波長であることを特徴とする請求項1～11のいずれか一項記載の製造方法。

13. 前記被処理液を冷却しつつ前記レーザ光を前記被処理液に照射することを特徴とする請求項1～12のいずれか一項記載の製造方法。

15 14. 前記有機化合物は、その融点が250°C以下であることを特徴とする請求項1～13のいずれか一項記載の製造方法。

15 15. 前記有機化合物は、薬物であることを特徴とする請求項1～14のいずれか一項記載の製造方法。

20 16. 被処理液の溶媒中の有機化合物を微粒子化して、その有機化合物の微粒子を製造する製造装置であって、

所定の吸光帯を有する有機化合物及び溶媒が混合された被処理液を収容するためのチャンバと、

前記チャンバ内に収容される前記被処理液に、前記有機化合物の吸光帯よりも長い波長のレーザ光を照射するレーザ光源と

25 を備えることを特徴とする微粒子の製造装置。

17. 前記レーザ光源は、波長可変レーザであることを特徴とする請求

項1 6 記載の製造装置。

18. 前記チャンバから前記被処理液の一部を排出させ、その被処理液中の有機化合物の吸光度を測定して、前記有機化合物に照射するレーザ光の波長を決定するための照射波長決定用吸光帯測定手段をさらに備えており、

5 前記照射波長決定用吸光帯測定手段が、前記チャンバから排出される前記被処理液から固形物を分離することが可能な分離フィルタを有し、前記分離フィルタにより前記固形物が分離された前記被処理液中の前記有機化合物の吸光度を測定するものであることを特徴とする請求項1 7 記載の製造装置。

10 19. 前記チャンバ内の前記被処理液を透過する前記レーザ光の透過光強度を測定する透過光強度測定装置と、

前記レーザ光源により前記チャンバに照射される前記レーザ光の照射光強度を調整する照射光強度調整手段と

をさらに備えることを特徴とする請求項1 6～1 8 のいずれか一項記載の製造装置。

15 20. 前記チャンバは、前記吸光帯より長い波長のレーザ光であって前記有機化合物で2光子吸収が生じる照射光強度のレーザ光を、2光子吸収が生じない照射光強度のレーザ光より大きく吸収するものであることを特徴とする請求項1 9 記載の製造装置。

20 21. 前記レーザ光源は、前記チャンバ内に収容される前記被処理液に、前記有機化合物の吸光帯よりも長い波長の前記レーザ光として、前記有機化合物の吸光帯とは異なる波長であって前記溶媒に対して作用する所定波長のレーザ光を照射することを特徴とする請求項1 6～2 0 のいずれか一項記載の製造装置

。  
22. 前記レーザ光の波長は、前記溶媒の吸収帯の波長であることを特徴とする請求項2 1 記載の製造装置。

23. 前記レーザ光の波長は、900 nm以上の波長であることを特徴

とする請求項 16～22 のいずれか一項記載の製造装置。

24. 前記被処理液中の前記有機化合物の吸光度を測定して前記有機化合物の微粒子化状態をモニタするモニタ用吸光帯測定手段を備えることを特徴とする請求項 16～23 のいずれか一項記載の製造装置。

5 25. 請求項 1～15 のいずれか一項記載の微粒子の製造方法により製造される微粒子。

26. 請求項 15 記載の微粒子の製造方法により微粒子を含む液体を製造し、この液体に等張化剤を添加して注射剤を製造することを特徴とする注射剤の製造方法。

10 27. 請求項 26 記載の注射剤の製造方法により製造される注射剤。

1

図1

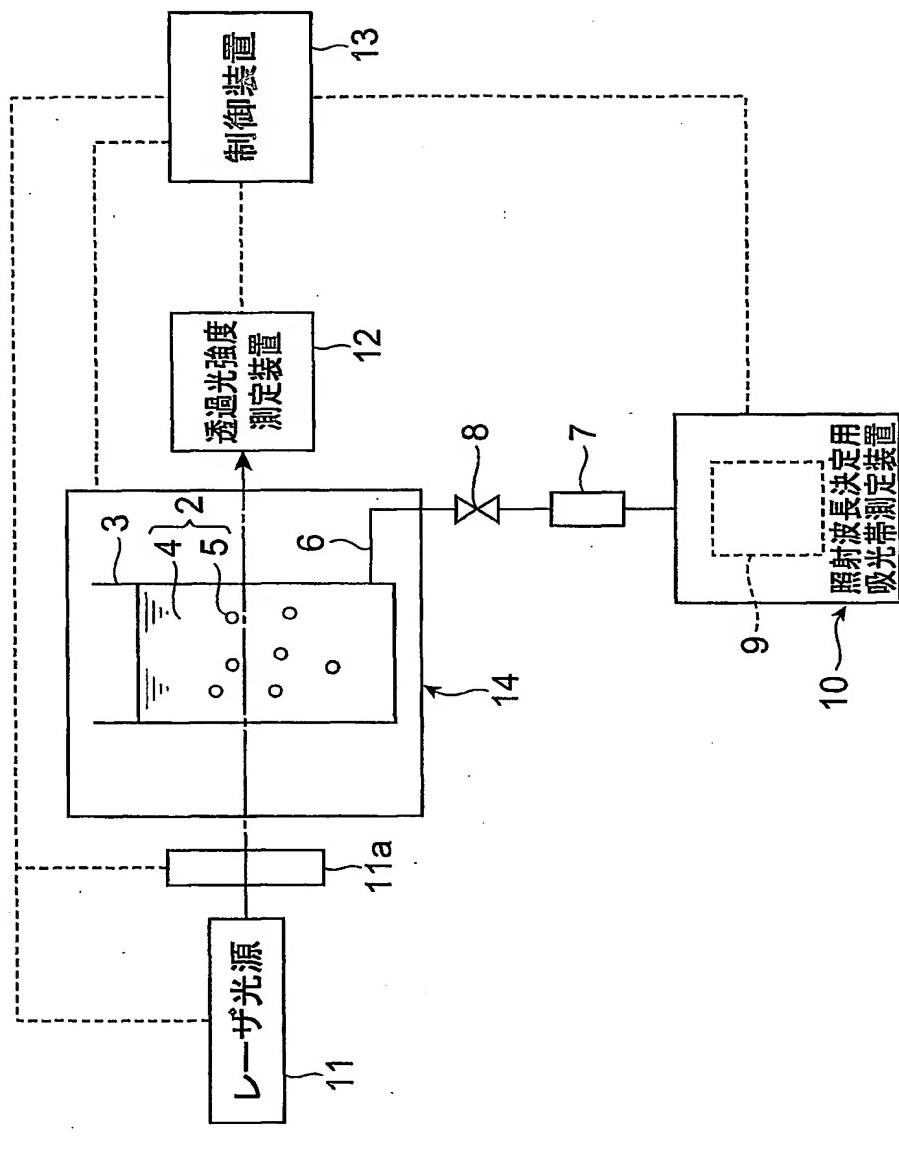


図2

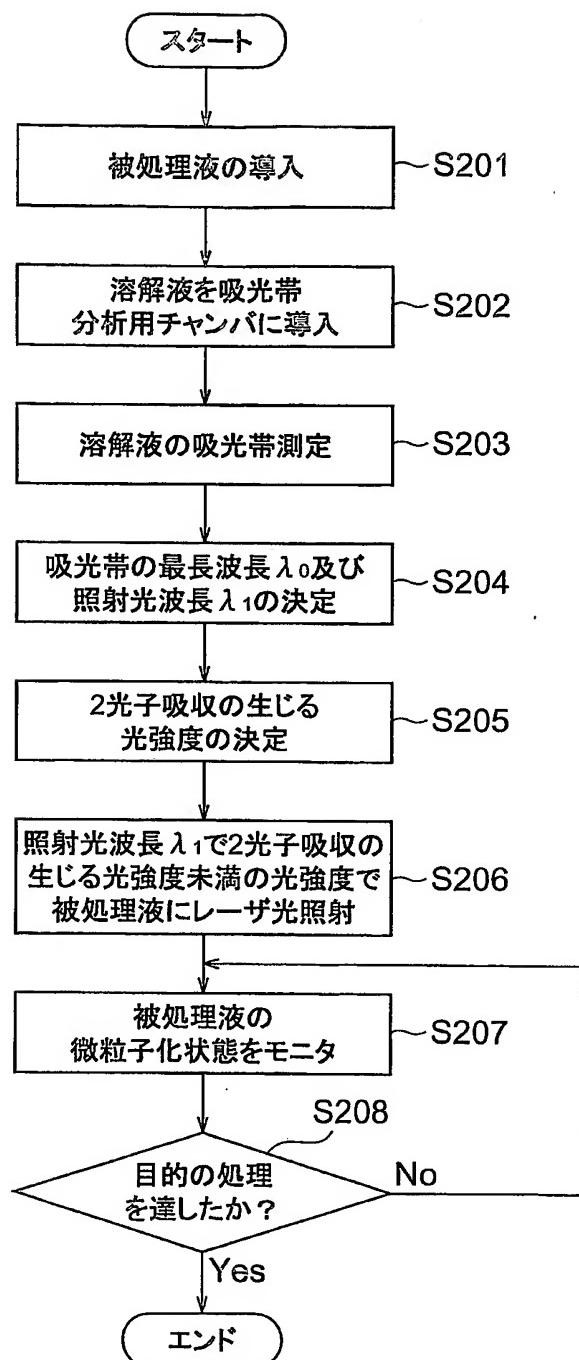


図3

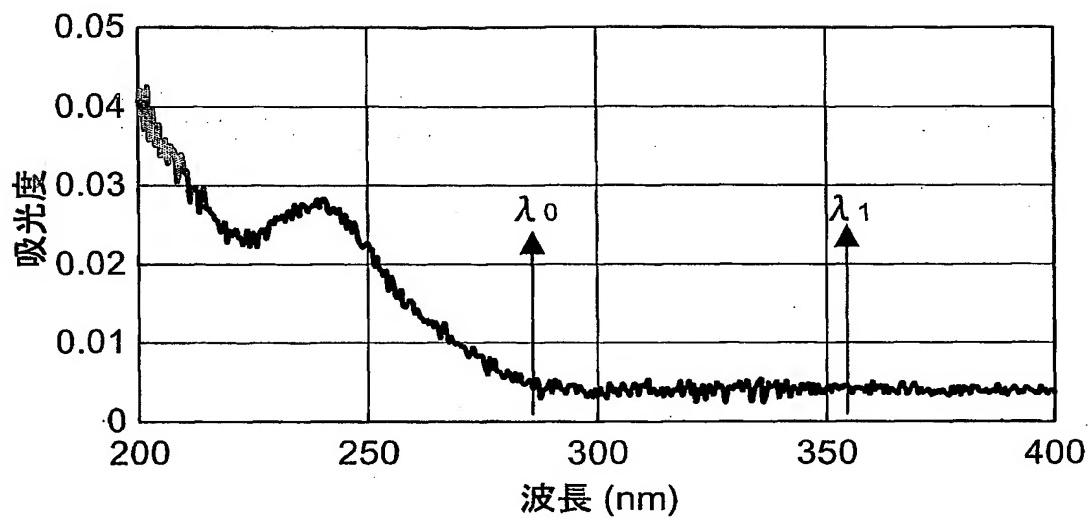


図4

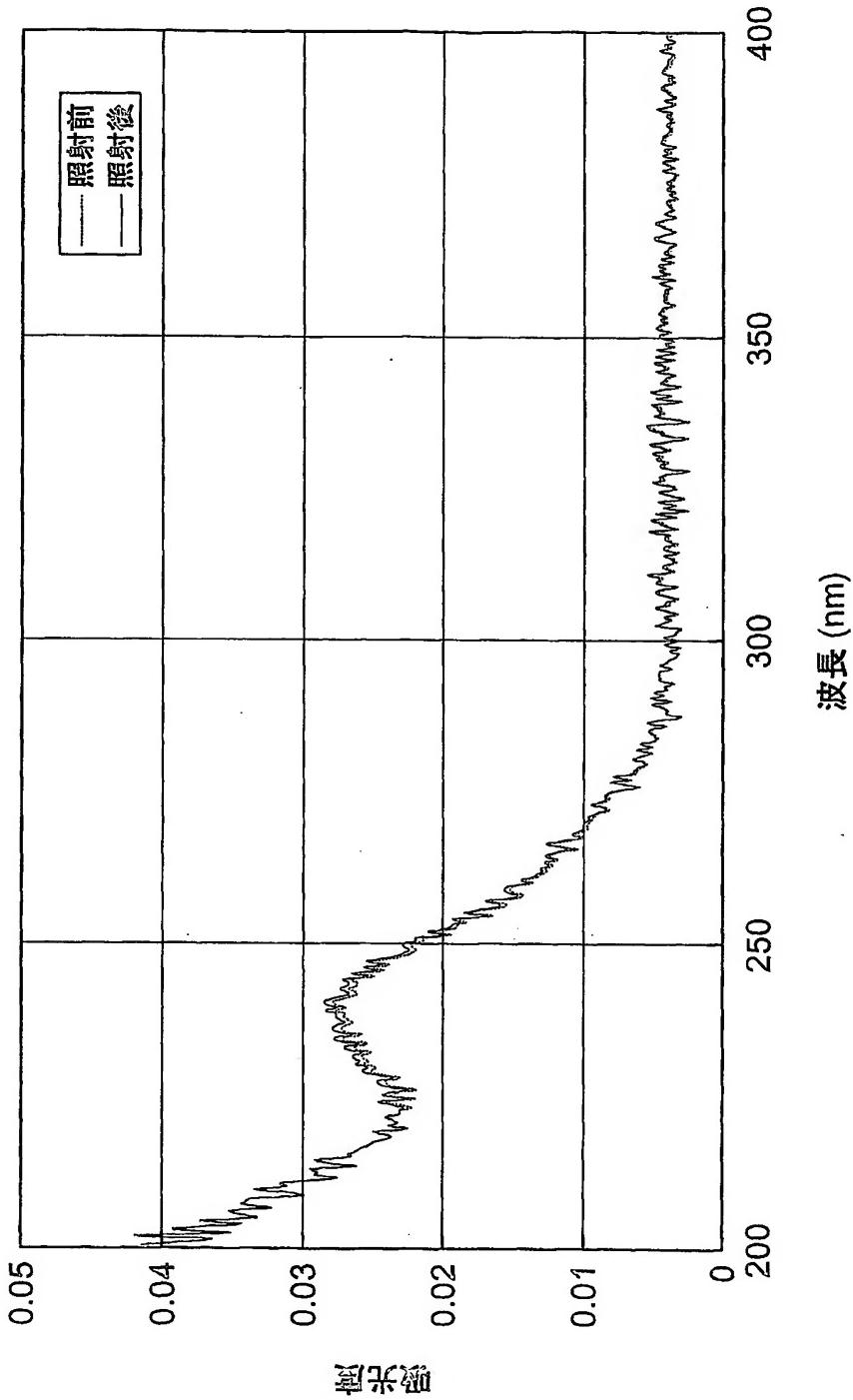


図5

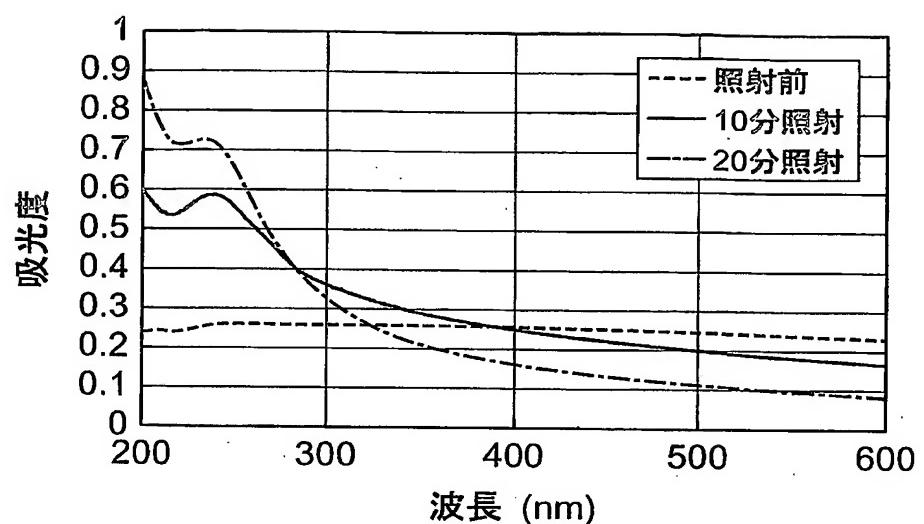


図6

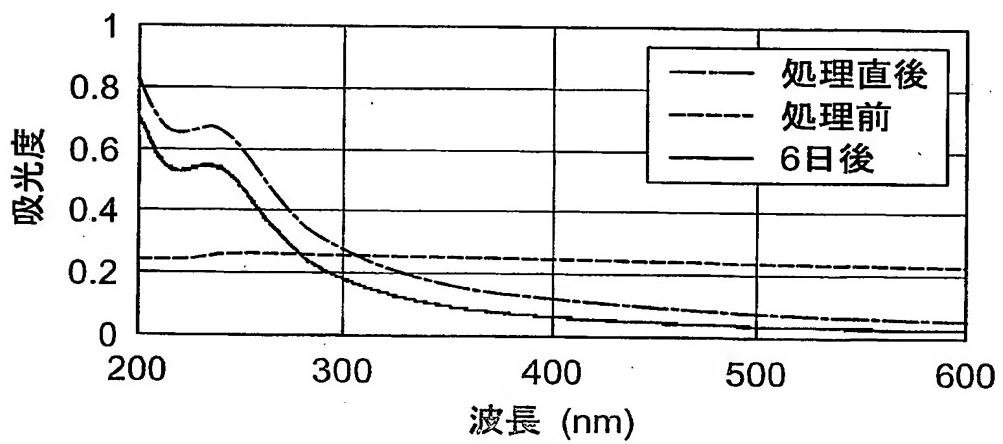


図7

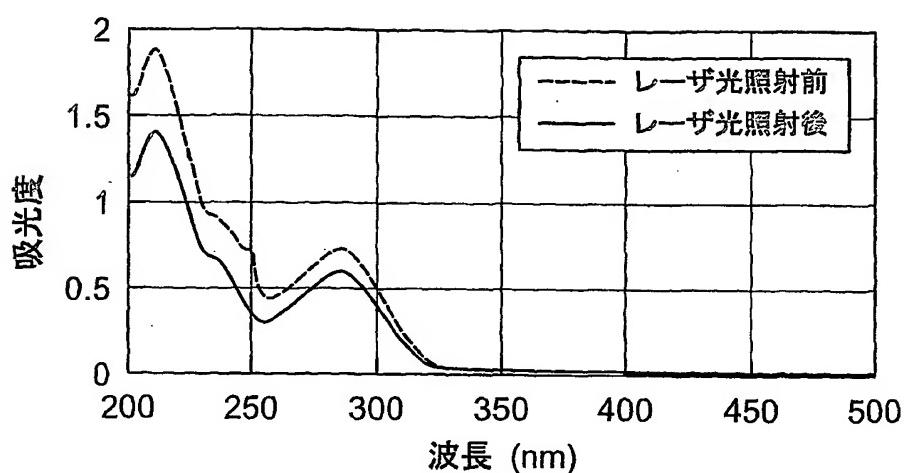


図8

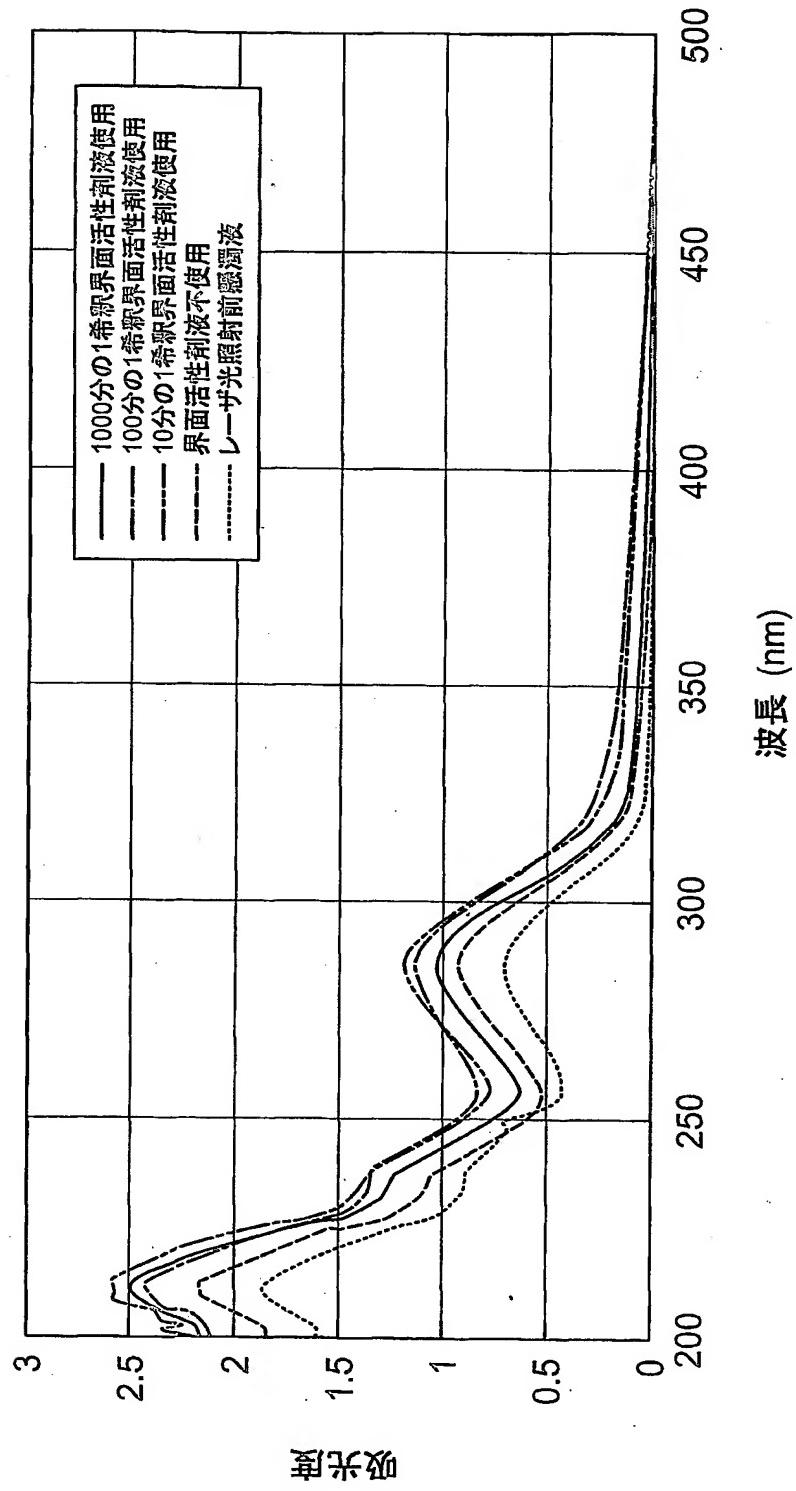
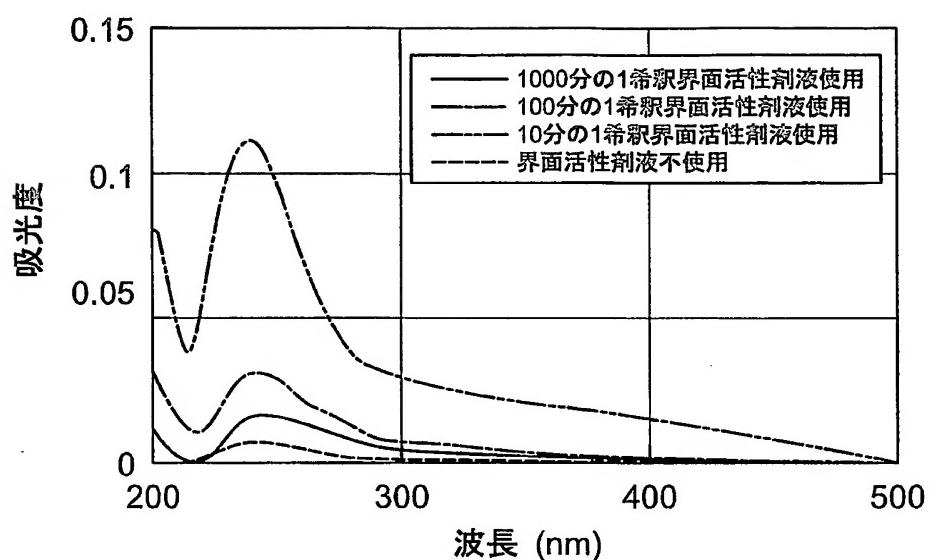


図9



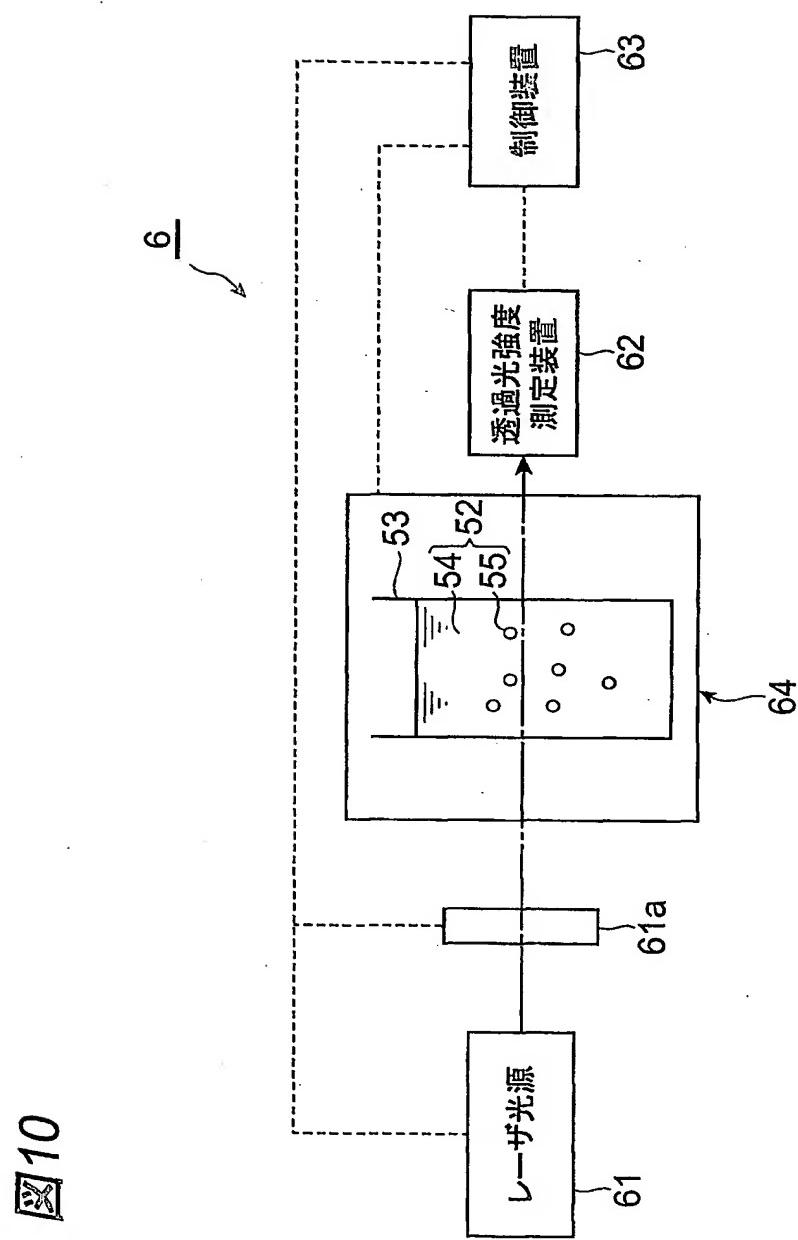


図11

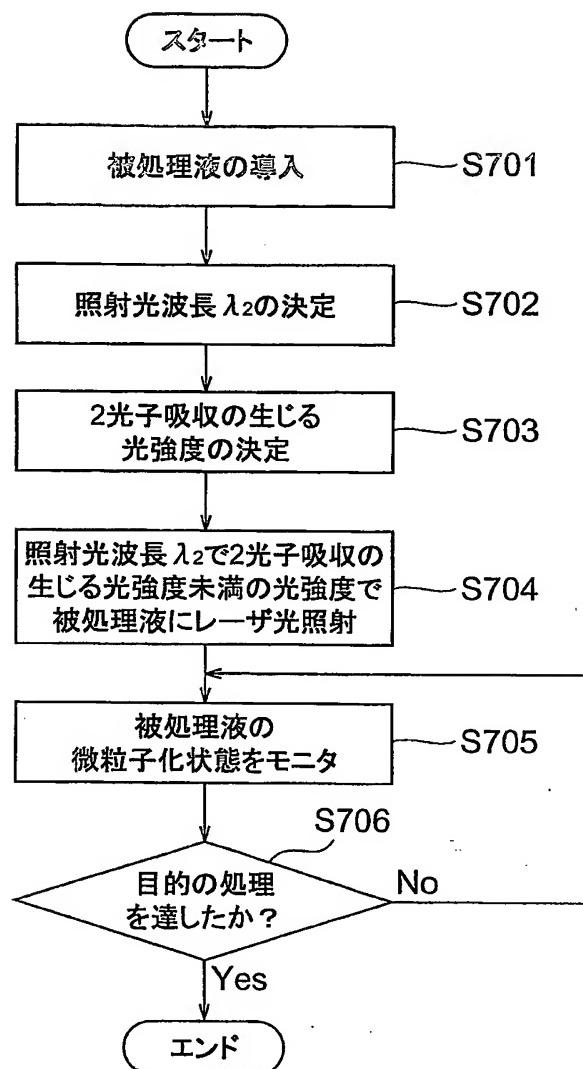


図12

| 溶媒  |             | 代表的な吸収ピーク波長(吸光度) |              |              |              |
|-----|-------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| 植物油 | 水           | 960nm(0.197)     | 1450nm(13.4) | 1940nm(53.6) | 3000nm(1300) |
|     | ダイズ油        | 1720nm(4.35)     | 1760nm(3.00) | 2303nm(20.6) | 2345nm(18.3) |
|     | トウモロコシ油     | 1720nm(4.37)     | 1760nm(3.00) | 2303nm(20.9) | 2345nm(18.3) |
|     | エチルアルコール    | 2080nm(6.20)     | 2270nm(19.8) | 2303nm(25.4) | 2350nm(14.1) |
|     | ポリエチレンゴム400 | 1735nm(3.25)     | 2060nm(3.56) | 2300nm(21.6) | 2490nm(30.5) |
|     | グリセロール      | 1490nm(4.44)     | 1580nm(5.08) | 2095nm(16.1) | 2280nm(17.6) |

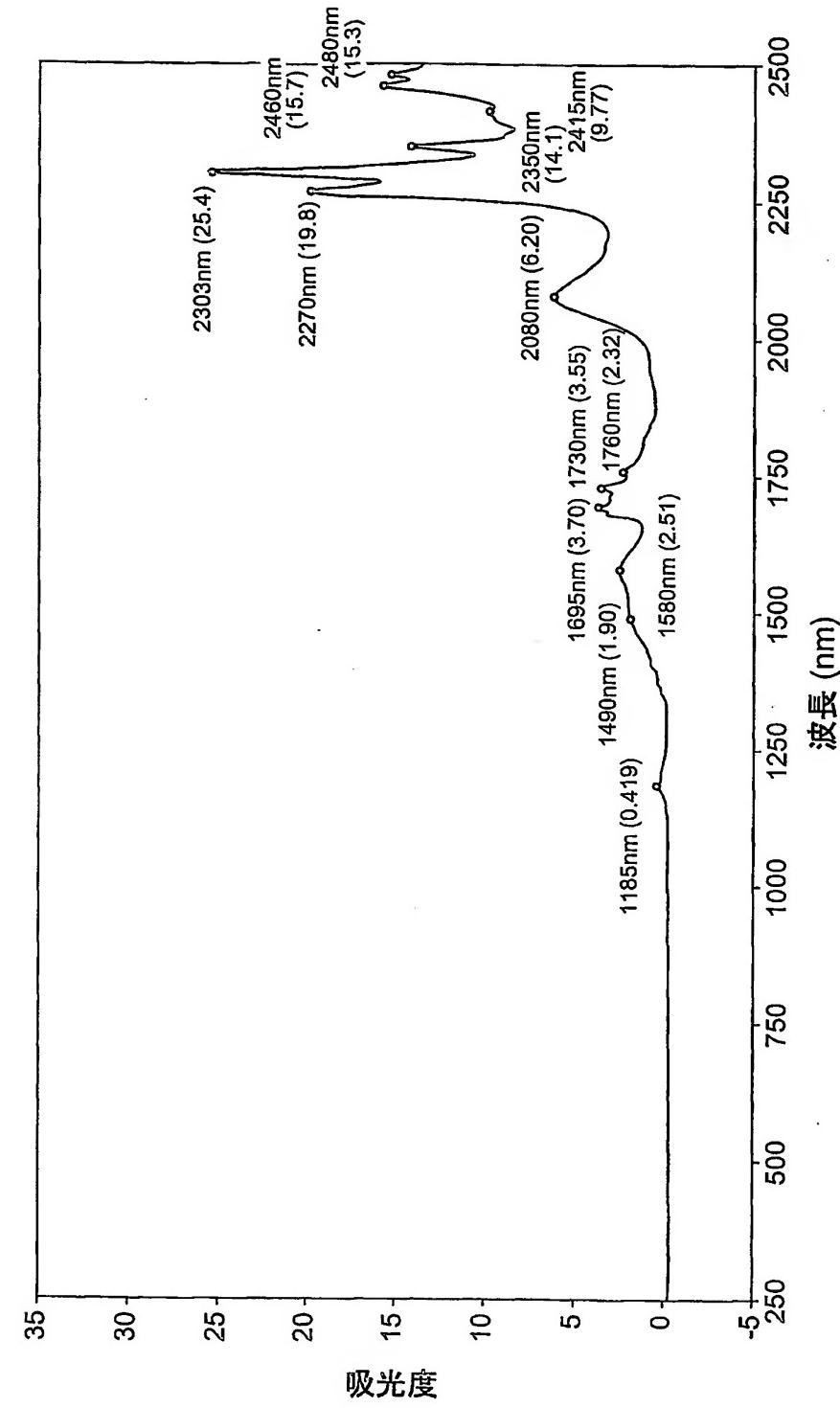
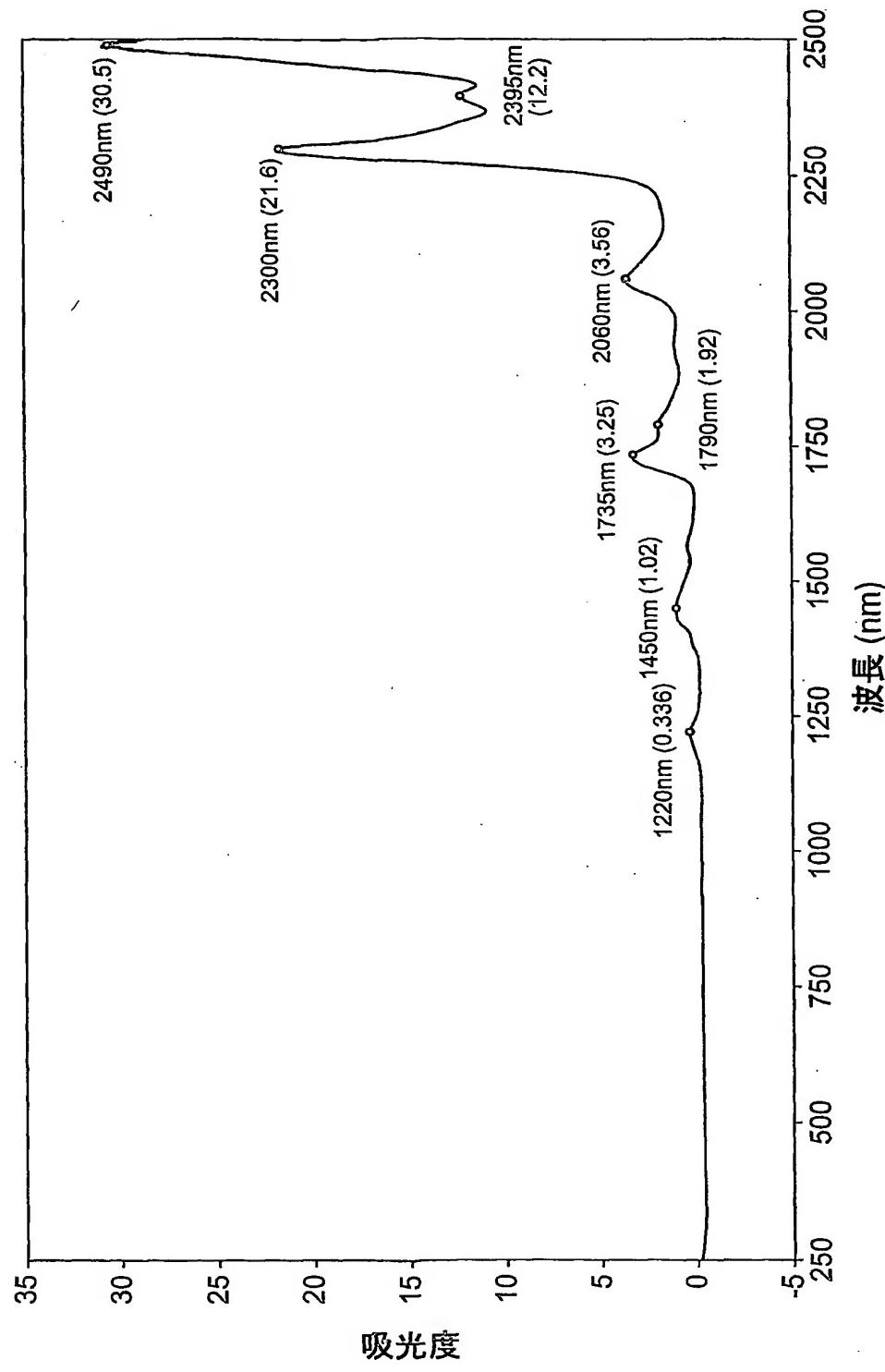


図13

図14



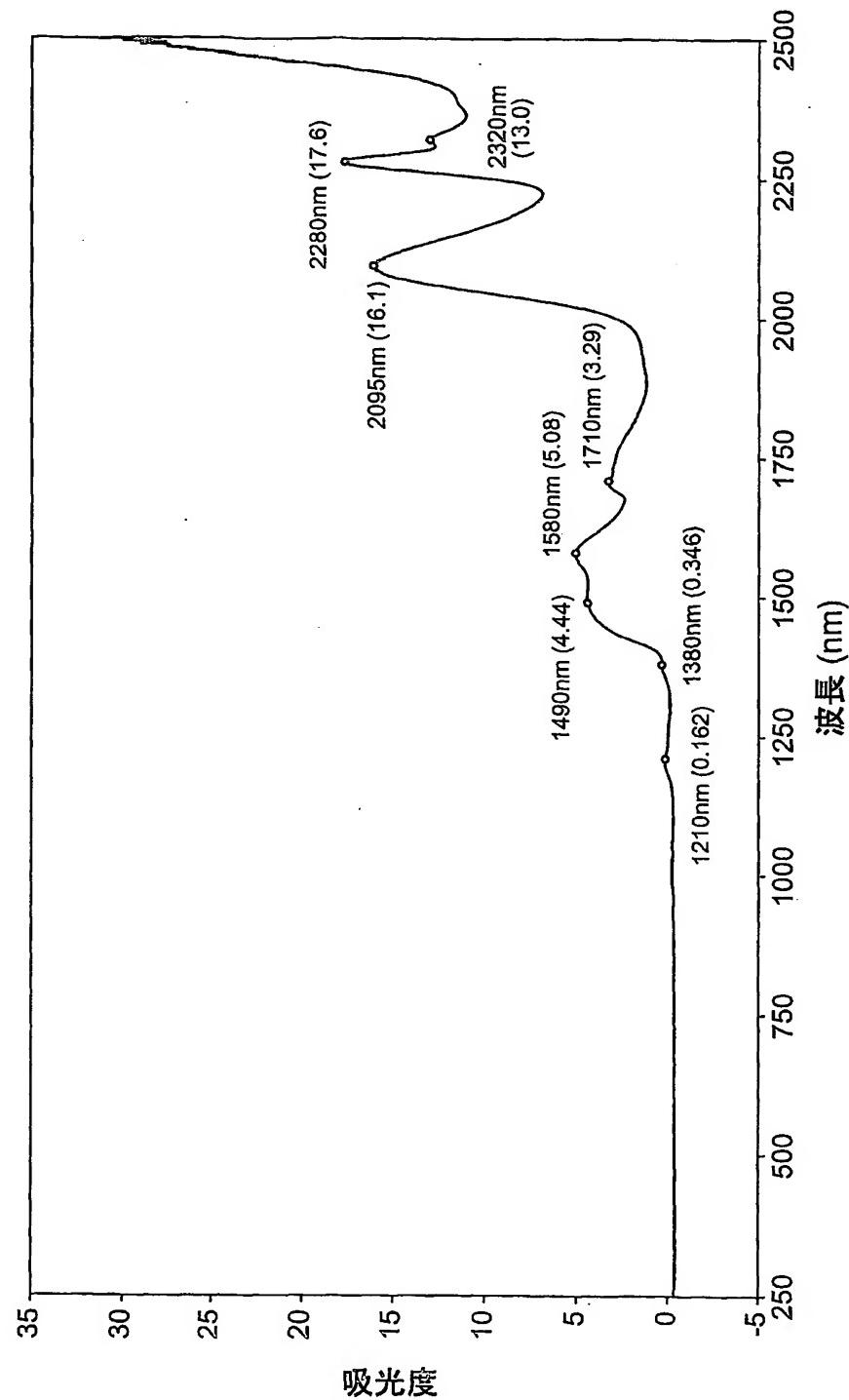


図15

図16

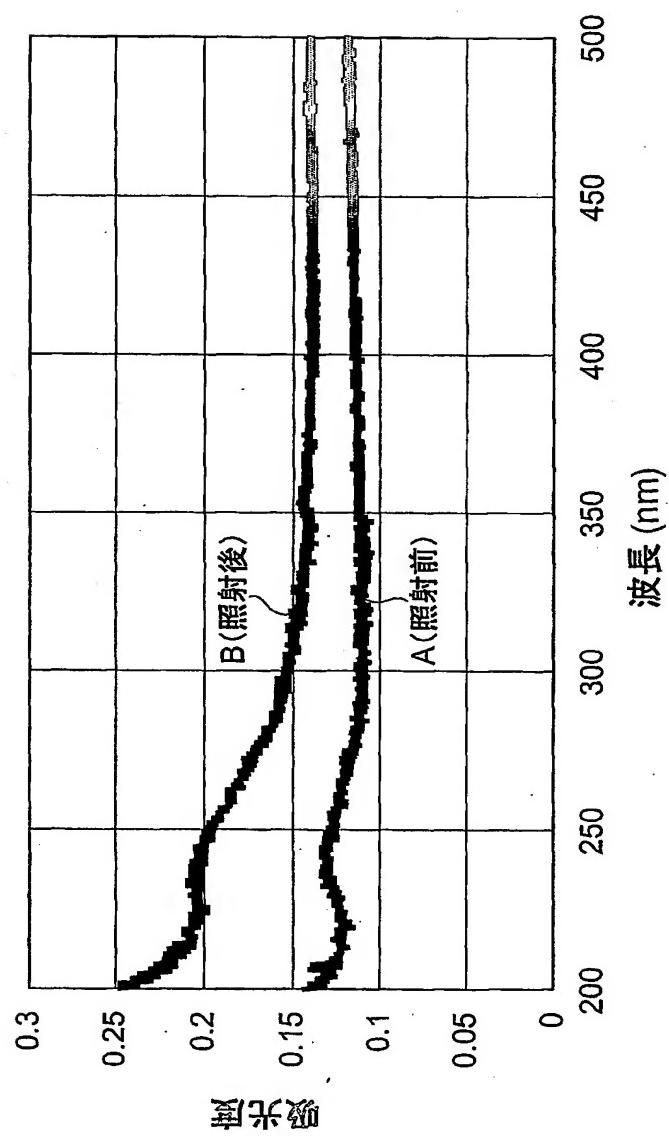


図17

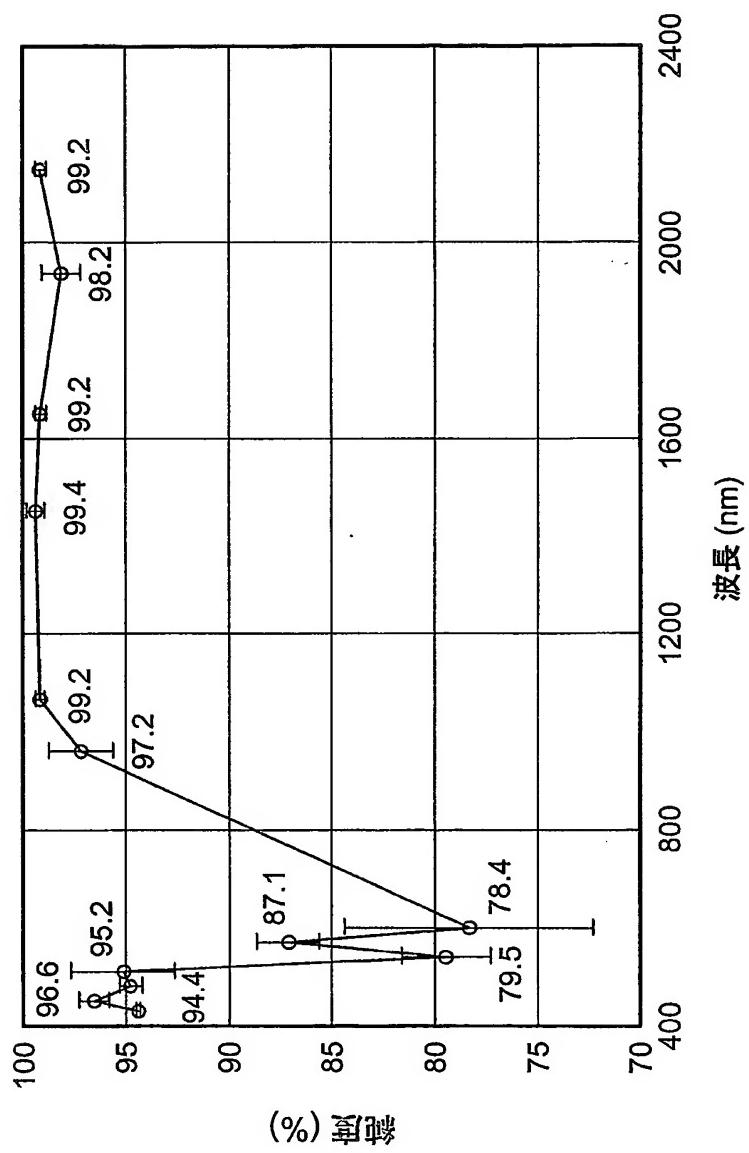


図18

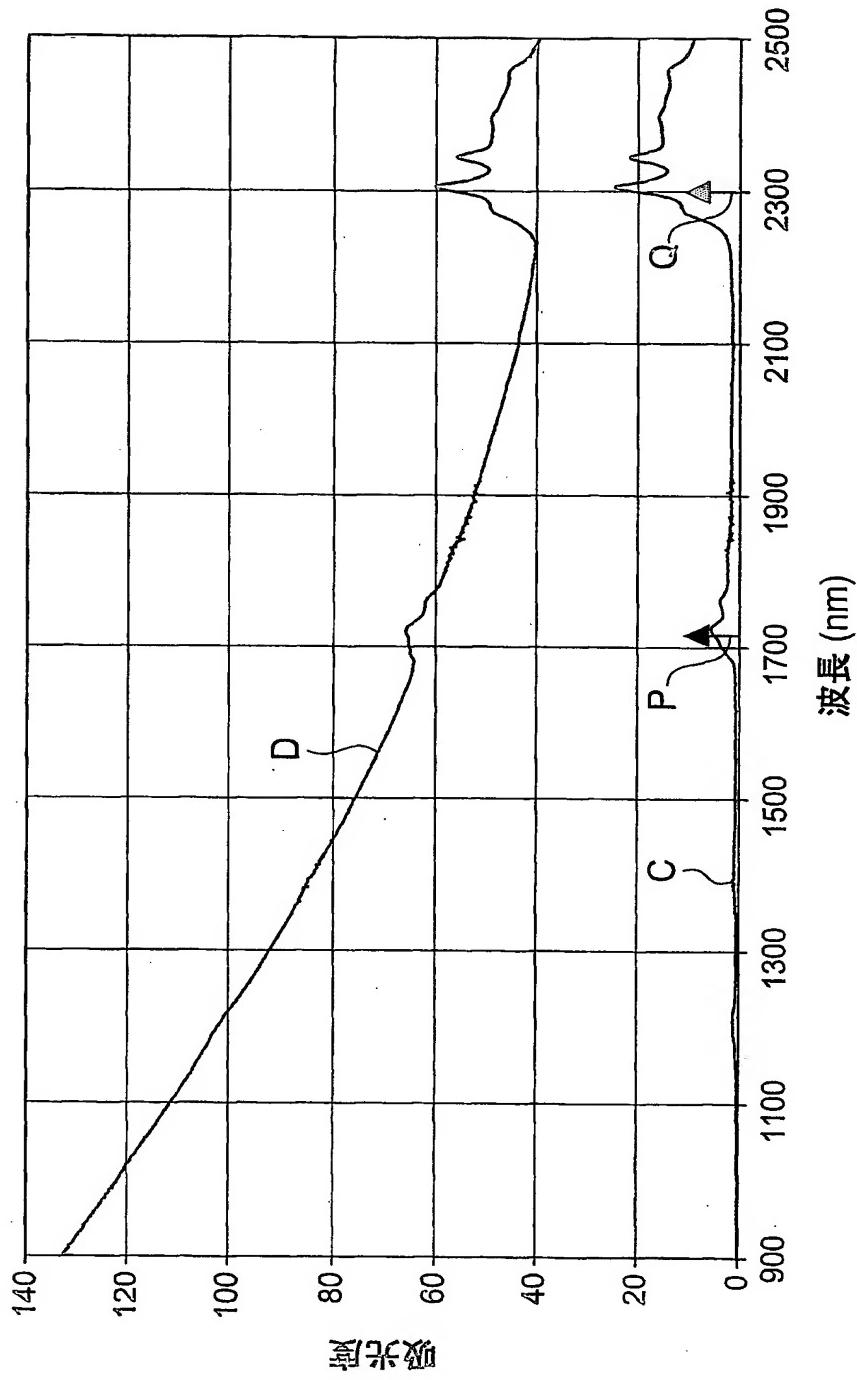
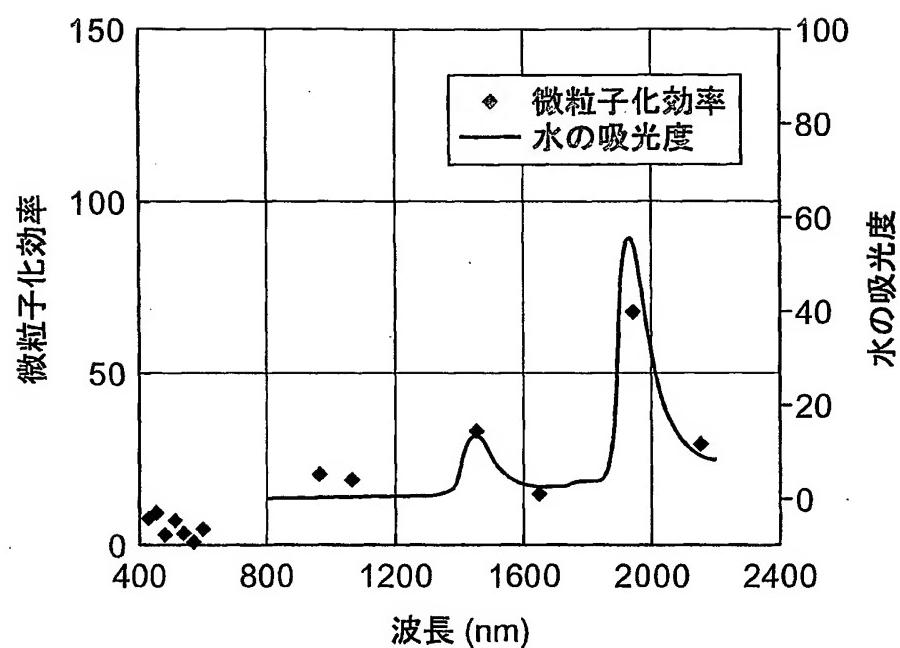


図19



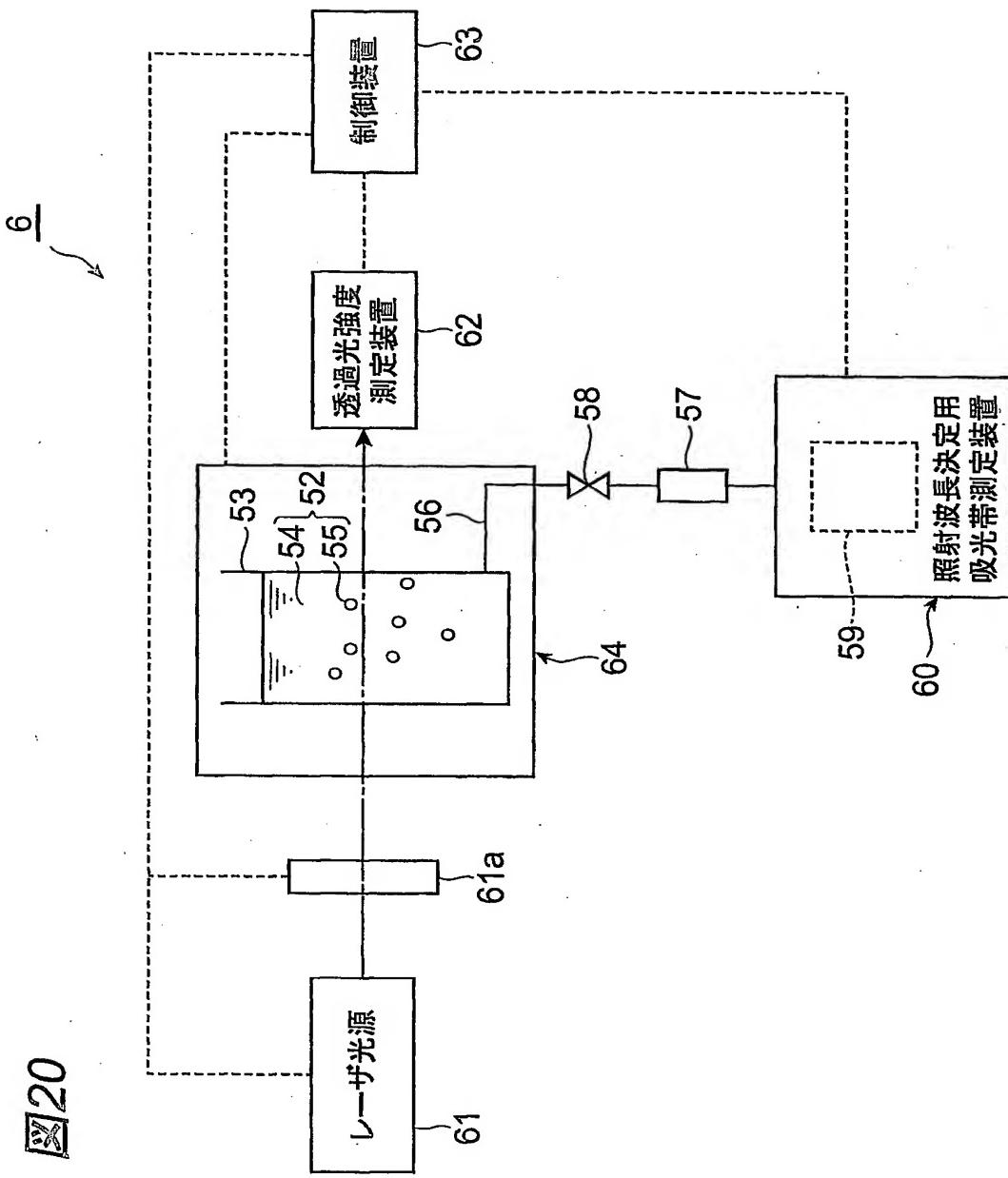
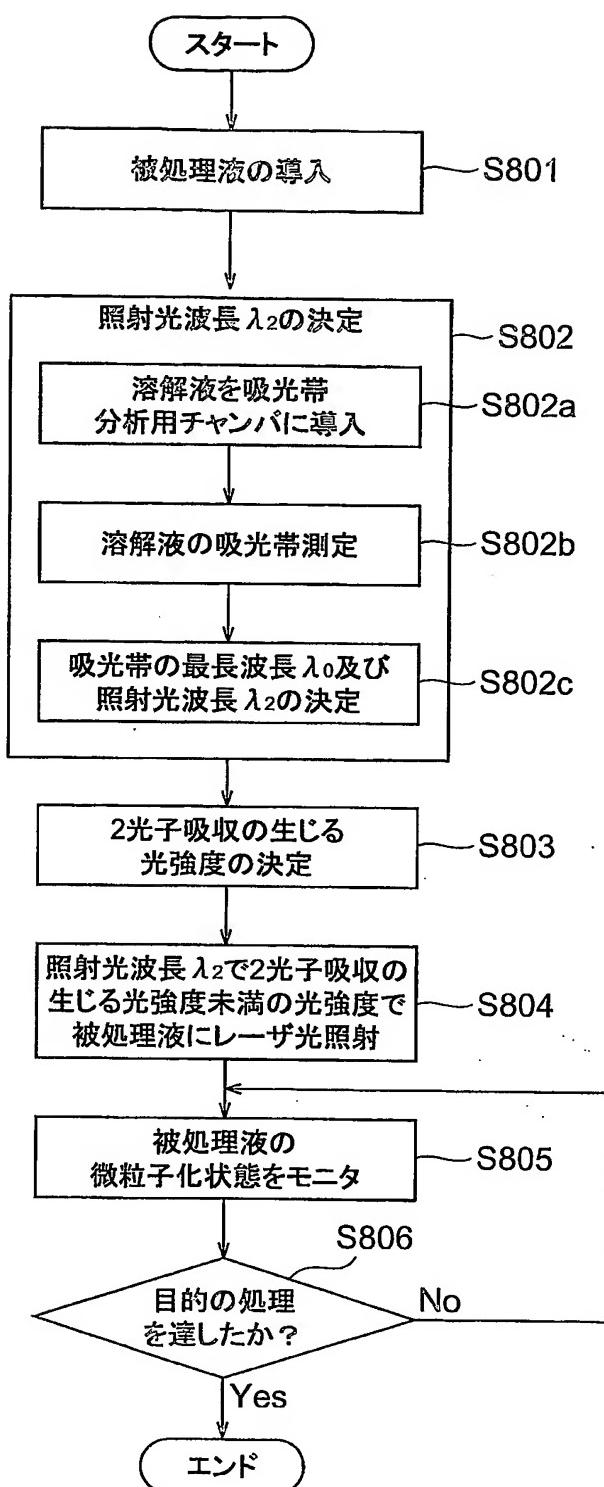


図21



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002909

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> B01J19/12, A61K9/14, A61K9/08, A61K231/573, C07J7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> B01J19/12, A61K9/14, A61K9/08, A61K231/573, C07J7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP 2001-113159 A (Dainippon Ink And Chemicals, Inc.),<br>24 April, 2001 (24.04.01),<br>(Family: none)                            | 1-27                  |
| A         | JP 4-63203 A (Director General, Agency of Industrial Science and Technology),<br>28 February, 1992 (28.02.92),<br>(Family: none) | 1-27                  |
| A         | JP 2003-25299 A (Hitachi Software Engineering Co., Ltd.),<br>29 January, 2003 (29.01.03),<br>(Family: none)                      | 1-27                  |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 July, 2004 (08.07.04)Date of mailing of the international search report  
27 July, 2004 (27.07.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/002909

| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int'7, B01J19/12, A61K9/14, A61K9/08, A61K31/573,<br>C07J7/00   |   |  |
|--|---|--|
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int'7, B01J19/12, A61K9/14, A61K9/08, A61K31/573,<br>C07J7/00   |   |  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの<br>日本国実用新案公報 1926-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2004年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2004年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2004年   |   |  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)<br>WPI/L (DIALOG)  |   |  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                             | 関連する<br>請求の範囲の番号                             |
| A  | JP 2001-113159 A (大日本インキ化学工業株式会社) 2001. 04. 24 (ファミリーなし)      | 1-27   |
| A  | JP 4-63203 A (工業技術院長) 1992. 02. 28 (ファミリーなし)                  | 1-27   |
| A  | JP 2003-25299 A (日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社) 2003. 01. 29 (ファミリーなし) | 1-27   |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。  |   | <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリー文献</p> |   |  |
| 国際調査を完了した日<br>08.07.2004   | 国際調査報告の発送日<br>27.7.2004                                       |  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>豊永 茂弘                                     | 4D 8418                                      |
|  | 電話番号 03-3581-1101 内線 3467                                     |  |

BEST AVAILABLE COPY